

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 39229e/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 30 tháng 12 năm 2024

Kính gửi: Les Laboratoires Servier

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

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 103940/TT91 nộp bổ sung ngày 2/12/2024 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 Cosyrel 5mg/10mg, số đăng ký 300110077123.

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

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
TÊN THUỐC
COSYREL 5 mg/10 mg



Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN VÀ CẤU TẠO CỦA THUỐC

Thành phần được chất:

Một viên nén bao phim chứa 5 mg bisoprolol fumarat (tương đương với 4,24 mg bisoprolol) và 10 mg perindopril arginin (tương đương với 6,790 mg perindopril).

Thành phần tá dược:

Lõi:

Cellulose vi tinh thể PH 102 (E460)

Calci carbonat (E170)

Tinh bột ngô tiền gelatin hóa

Tinh bột natri glycolat loại A (E468)

Keo silica khan (E551)

Magnesi stearate (E572)

Natri croscarmellose (E468)

Bao phim:

Glycerol (E422)

Hypromellose (E464)

Macrogol 6000

Magnesi stearate (E572)

Titan dioxid (E171)

Vàng sắt dioxid (E172)

Đỏ sắt dioxid (E172)

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên thuốc dài, màu hồng be, viên nén bao phim 2 lớp có vạch phân chia, dài 9,8 mm và rộng 5,4 mm, khắc 'S' trên một mặt và '5/10' trên mặt còn lại.

Viên nén có vạch phân chia COSYREL 5 mg/10 mg có thể được phân chia thành các liều tương đương.

CHỈ ĐỊNH

COSYREL được chỉ định như một liệu pháp thay thế trong điều trị tăng huyết áp và/hoặc bệnh mạch vành ổn định (trên các bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và/hoặc tái thông mạch máu) trên các bệnh nhân trưởng thành đã được kiểm soát thích hợp bằng cách sử dụng đồng thời bisoprolol và perindopril với mức liều tương đương.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Liều thường dùng là một viên một lần mỗi ngày.

Bệnh nhân cần được điều trị ổn định bằng bisoprolol và perindopril với cùng một mức liều trong ít nhất 4 tuần. Sử dụng dạng thuốc phối hợp liều cố định không phù hợp với điều trị khởi đầu.

Trên các bệnh nhân được điều trị ổn định bằng bisoprolol 2,5 mg và perindopril 5 mg: một nửa viên 5 mg/10 mg một lần mỗi ngày.

Nếu cần thay đổi liều dùng, việc hiệu chỉnh liều cần được thực hiện riêng cho từng thành phần.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Trên các bệnh nhân suy thận, liều khuyến cáo của COSYREL 5 mg/10 mg cần dựa trên độ thanh thải creatinin như bảng 1 dưới đây:

Bảng 1: hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải creatinin (mL/phút)	Liều hàng ngày khuyến cáo
$Cl_{CR} \geq 60$	Một nửa viên nén COSYREL 5 mg/10 mg
$Cl_{CR} < 60$	Không áp dụng. Khuyến cáo hiệu chỉnh liều riêng cho từng thành phần

Suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều trên các bệnh nhân suy gan.

Người cao tuổi

COSYREL cần được sử dụng dựa trên chức năng thận.

Bệnh nhi

Độ an toàn và hiệu quả của COSYREL trên trẻ em và thiếu niên chưa được thiết lập. Chưa có dữ liệu. Do đó, không khuyến cáo sử dụng thuốc trên trẻ em và thiếu niên.

Cách sử dụng thuốc

Viên nén COSYREL nên được uống một liều một lần mỗi ngày vào buổi sáng trước khi ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Dị ứng với dược chất hoặc bất kì thành phần tá dược nào hoặc dị ứng với bất kì thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) nào khác.
- Suy tim cấp hoặc đợt tiến triển của suy tim mất bù cần tiêm truyền tĩnh mạch các thuốc có ảnh hưởng trên sức co bóp của tim.
- Sốc tim
- Blocc nhĩ thất độ hai hoặc ba (không dùng máy tạo nhịp)
- Hội chứng nút xoang bệnh lý
- Blocc nhĩ thất
- Nhịp tim chậm có triệu chứng
- Tụt huyết áp có triệu chứng
- Hen phế quản nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng
- Bệnh tắc động mạch ngoại vi thể nặng hoặc hội chứng Raynaud thể nặng
- U tủy thượng thận chưa được điều trị
- Nhiễm acid chuyển hóa
- Tiền sử phù mạch liên quan đến sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển
- Phù mạch nguyên phát hoặc di truyền
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ
- Sử dụng đồng thời COSYREL với các chế phẩm chứa aliskiren trên các bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ mL/phút/1,73m}^2$).
- Phối hợp sử dụng với sacubitril/valsartan. Không nên bắt đầu sử dụng Cosyrel trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.
- Tuần hoàn ngoài cơ thể có sự tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm,
- Hẹp đáng kể động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở một quả thận đảm nhận chức năng còn lại.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tất cả các thận trọng và cảnh báo khi sử dụng từng thành phần của thuốc đều được áp dụng với COSYREL.

Tụt huyết áp:

Các thuốc ức chế enzym chuyển có thể gây tụt huyết áp. Tụt huyết áp có triệu chứng đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân tăng huyết áp chưa có biến chứng và thường gặp hơn trên các bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn, ví dụ đang dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm tách, tiêu chảy hoặc nôn, hoặc tăng huyết áp phụ thuộc renin nặng. Trên các bệnh nhân suy tim có triệu chứng kèm hoặc không kèm suy thận, tụt huyết áp có triệu chứng đã được ghi nhận. Biến cố này thường gặp nhất trên các bệnh nhân có mức độ suy tim nặng, thể hiện thông qua việc phải sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao, hạ natri máu hoặc suy giảm chức năng thận. Trên các bệnh nhân có nguy cơ cao xuất hiện tụt huyết áp có triệu chứng, cần giám sát chặt chẽ trong giai đoạn đầu điều trị và khi hiệu chỉnh liều. Những lưu ý trên cũng áp dụng với các bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não do hiện tượng hạ huyết áp quá mức trên các bệnh nhân này có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch vành. Nếu tụt huyết áp xuất hiện, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nếu cần, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%). Phản ứng tụt huyết áp thoáng qua không phải là một chống chỉ định đối với việc tiếp tục sử dụng thuốc. Thuốc này có thể tiếp tục sử dụng bình thường nếu huyết áp tăng trở lại sau khi bù dịch.

Trên một số bệnh nhân suy tim sung huyết có huyết áp bình thường hoặc thấp, perindopril có thể làm giảm thêm huyết áp toàn thân. Phản ứng này đã được dự báo và thường không phải là nguyên nhân dẫn đến phải ngừng sử dụng thuốc. Nếu tụt huyết áp xuất hiện kèm triệu chứng, có thể cần giảm liều hoặc từng bước ngừng điều trị, sử dụng từng thành phần riêng rẽ.

Di ứng/phù mạch:

Phù mạch vùng mặt, các chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển bao gồm perindopril. Điều này có thể xuất hiện tại bất kì thời điểm nào trong quá trình điều trị. Trong trường hợp này, cần ngừng COSYREL ngay lập tức. Việc điều trị bằng thuốc chẹn beta cần phải được duy trì. Cần áp dụng biện pháp giám sát thích hợp cho đến khi các triệu chứng thoái lui hoàn toàn. Trong các trường hợp mà dấu hiệu sung chỉ giới hạn ở vùng mặt và môi, các triệu chứng thường tự thoái lui không cần điều trị, mặc dù các thuốc kháng histamin cũng hữu ích để giảm các triệu chứng này.

Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể dẫn đến tử vong. Khi phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, cần tiến hành điều trị cấp cứu ngay do các biến chứng này có thể gây tắc nghẽn đường thở. Điều trị cấp cứu có thể bao gồm sử dụng adrenalin và/hoặc duy trì thông khí. Bệnh nhân cần được giám sát y khoa chặt chẽ cho đến khi các triệu chứng thoái lui hoàn toàn và ổn định.

Các bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến thuốc ức chế enzym chuyển có thể có nguy cơ gặp chứng phù mạch cao hơn khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

Phù mạch ruột đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Các bệnh nhân có triệu chứng đau bụng (kèm hoặc không kèm buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp, không thấy xuất hiện phù mạch mặt trước và nồng độ C-1 esterase trong giới hạn bình thường. Phù mạch có thể được chẩn đoán bằng siêu âm hoặc CT ổ bụng hoặc thông qua phẫu thuật và các triệu chứng thoái lui sau khi ngừng thuốc ức chế enzym chuyển. Cần chẩn đoán phân biệt phù mạch ruột trên các bệnh nhân có biểu hiện đau bụng khi đang sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển.

Chống chỉ định phối hợp giữa perindopril với sacubitril/valsartan do sự tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu điều trị bằng sacubitril/valsartan trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của perindopril. Khi ngừng điều trị bằng sacubitril/valsartan, không được bắt

đầu liệu pháp điều trị bằng perindopril trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của sacubitril/valsartan. Sự phối hợp của các thuốc ức chế enzym chuyển với các thuốc ức chế endopeptidase trung tính (NEP) (ví dụ, racecadotril), các thuốc ức chế mTOR (ví dụ, sirolimus, everolimus, temsirolimus) và các gliptin (ví dụ, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin và vildagliptin) có thể dẫn đến tăng nguy cơ phù mạch (như sưng đường hô hấp hoặc lưỡi, có hoặc không kèm suy giảm hô hấp). Cần thận trọng trước khi khởi đầu điều trị bằng racecadotril, các thuốc ức chế mTOR (ví dụ, sirolimus, everolimus, temsirolimus) và các gliptin (ví dụ, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin và vildagliptin) ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

Suy gan:

Trong những trường hợp hiếm gặp, các thuốc ức chế enzym chuyển liên quan đến một hội chứng với biểu hiện ban đầu là vàng da, sau đó tiến triển thành hoại tử gan kịch phát và đôi khi gây tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được xác định. Các bệnh nhân có triệu chứng vàng da và tăng enzym gan đáng kể khi đang sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển cần ngừng sử dụng thuốc này và áp dụng biện pháp theo dõi y khoa thích hợp.

Chứng tụt:

Tỷ lệ phù mạch do thuốc ức chế enzym chuyển trên nhóm bệnh nhân da đen cao hơn so với các nhóm bệnh nhân khác. Tương tự các thuốc ức chế enzym chuyển khác, tác dụng hạ huyết áp của perindopril trên nhóm bệnh nhân da đen có thể kém hơn so với các nhóm bệnh nhân khác, có thể do nhóm bệnh nhân này có tỷ lệ tăng huyết áp kèm hoạt tính renin thấp cao hơn.

Ho:

Ho đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển. Đặc trưng của ho trong trường hợp này là không có đờm, dai dẳng và tự thoái lui sau khi ngừng điều trị. Ho do thuốc ức chế enzym chuyển cần được lưu ý khi chẩn đoán phân biệt ho.

Tăng kali máu:

Đã ghi nhận tăng kali huyết thanh trên một số bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển bao gồm perindopril. Các thuốc ức chế enzym chuyển có thể gây tăng kali máu do chúng ức chế sự giải phóng của aldosterone. Tác động này thường không đáng kể ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các yếu tố nguy cơ thúc đẩy tăng kali máu bao gồm suy thận, các yếu tố làm xấu đi chức năng thận, tuổi (trên 70 tuổi), đái tháo đường, các biến cố xảy ra đồng thời bao gồm mất nước, suy tim mất bù cấp, nhiễm acid chuyển hóa và sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ, spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), chế phẩm bổ sung kali hoặc thể phẩm muối chứa kali; hoặc sử dụng các thuốc khác liên quan đến tăng kali huyết thanh (như heparin, co-trimoxazole hay trimethoprim/sulfamethoxazole) và đặc biệt các thuốc đối kháng aldosterone hoặc các thuốc ức chế thụ thể angiotensin.

Sử dụng các chế phẩm bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc thể phẩm muối chứa kali có thể dẫn đến tăng đáng kể nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Tăng kali máu có thể gây loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi có thể dẫn đến tử vong. Các thuốc lợi tiểu giữ kali và thuốc ức chế thụ thể angiotensin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển, đồng thời cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh và chức năng thận. Nếu việc sử dụng đồng thời các thuốc nói trên được xem là cần thiết, cần sử dụng các thuốc này một cách thận trọng và thường xuyên giám sát nồng độ kali huyết thanh.

Phối hợp với lithi:

Nhìn chung, không khuyến cáo sử dụng phối hợp lithi và perindopril.

Phối hợp với các thuốc gây giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc thể phẩm muối chứa kali

Nhìn chung, không khuyến cáo sử dụng đồng thời perindopril và các thuốc gây giữ kali, chế phẩm bổ sung kali và thể phẩm muối chứa kali.

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

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

Nếu phác đồ phong bế kép được xem là đặc biệt cần thiết, phác đồ này phải được sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ, cần định kì giám sát chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển và chẹn thụ thể angiotensin trên các bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Phối hợp với các thuốc chẹn kênh calci, thuốc chống loạn nhịp nhóm I và thuốc điều trị tăng huyết áp tác dụng trên trung ương:

Nhìn chung, không khuyến cáo sử dụng phối hợp bisoprolol với các thuốc chẹn kênh calci kiểu verapamil hoặc diltiazem, thuốc chống loạn nhịp nhóm I và thuốc điều trị tăng huyết áp tác dụng trên trung ương.

Ngừng điều trị:

Cần tránh ngừng đột ngột các thuốc chẹn beta, đặc biệt trên các bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ do điều này có thể làm xấu đi tình trạng bệnh tim. Cần giảm liều từ từ, sử dụng từng thành phần riêng rẽ, tốt nhất là trong thời gian hai tuần. Tại thời điểm đó, có thể bắt đầu sử dụng phác đồ thay thế nếu cần.

Nhịp tim chậm:

Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim lúc nghỉ giảm xuống dưới 50-55 nhịp mỗi phút và bệnh nhân gặp các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm, cần giảm liều của COSYREL, sử dụng từng thành phần riêng rẽ với liều lượng thích hợp của bisoprolol.

Blốc nhĩ thất độ 1:

Do tác dụng ức chế dẫn truyền xung động trong tim, cần thận trọng khi sử dụng các thuốc chẹn beta trên các bệnh nhân blốc nhĩ thất độ 1.

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

Tương tự các thuốc ức chế enzym chuyển khác, cần thận trọng khi sử dụng perindopril trên các bệnh nhân hẹp van hai lá và tắc nghẽn dòng máu ra của thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc phì đại cơ tim

Đau thắt ngực Prinzmetal:

Các trường hợp co thắt mạch vành đã được quan sát. Mặc dù có tính chọn lọc beta-1 cao, không thể loại trừ hoàn toàn các cơn đau thắt ngực khi dùng bisoprolol cho bệnh nhân bị đau thắt ngực Prinzmetal Suy thận:

Trên bệnh nhân suy thận, cần hiệu chỉnh liều hàng ngày của COSYREL theo độ thanh thải creatinin. Cần định kì giám sát nồng độ kali và creatinin huyết thanh trên đối tượng bệnh nhân này.

Trên các bệnh nhân suy tim có triệu chứng, tụt huyết áp sau khi bắt đầu phác đồ điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển có thể có thể gây suy giảm thêm chức năng thận. Suy thận cấp, thường có khả năng hồi phục, đã được ghi nhận trong trường hợp này.

Trên các bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, đã ghi nhận tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường có khả năng phục hồi sau khi ngừng thuốc. Bất thường này đặc biệt hay gặp trên bệnh

nhân suy thận. Nếu bệnh nhân cũng gặp tình trạng tăng áp lực mạch thận, nguy cơ tụt huyết áp nặng và suy thận sẽ tăng lên. Đối với các bệnh nhân này, cần bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ, khởi đầu bằng liều thấp, sau đó hiệu chỉnh liều một cách thận trọng. Do sử dụng thuốc lợi tiểu cũng là một yếu tố thúc đẩy các biến cố kể trên, cần ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu và giám sát chặt chẽ chức năng thận trong tuần đầu tiên sử dụng thuốc.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp không có tiền sử bệnh mạch thận rõ ràng đã xuất hiện tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường ở mức độ nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi perindopril được sử dụng đồng thời với một thuốc lợi tiểu. Biến cố này thường xuất hiện nhiều hơn trên bệnh nhân có tiền sử suy thận. Có thể cần phải giảm liều và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/hoặc perindopril.

Tăng huyết áp động mạch thận:

Có sự gia tăng về nguy cơ hạ huyết áp và suy thận ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở một quả thận đảm nhận chức năng còn lại khi điều trị với thuốc ức chế men chuyển. Điều trị với thuốc lợi tiểu có thể là tác nhân cộng hợp. Suy giảm chức năng thận có thể xảy ra chỉ với sự thay đổi nhỏ về nồng độ creatinin huyết thanh ngay cả trên những bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên.

Ghép thận

Chưa có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng perindopril arginin trên các bệnh nhân được ghép thận trước đó.

Bệnh nhân thẩm tách

Các phản ứng dạng phản vệ đã được ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển khi đang được thẩm tách bằng màng lọc hiệu năng cao. Trên các bệnh nhân này, cần cân nhắc sử dụng một màng thẩm tách khác hoặc sử dụng một nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Phản ứng dạng phản vệ trong khi tách loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL apheresis)

Hiếm gặp phản ứng dạng phản vệ đe dọa tính mạng trên các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển trong khi đang tách loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL apheresis) bằng dextran sulphat. Có thể tránh các phản ứng này bằng cách tạm thời ngừng sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển trước khi tiến hành tách loại.

Phản ứng dạng phản vệ trong khi đang điều trị chống mẫn cảm

Các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển trong khi đang điều trị chống mẫn cảm (ví dụ, nọc độc của côn trùng cắn màng) đã gặp các phản ứng dạng phản vệ. Trong một số trường hợp tương tự, có thể tránh các phản ứng này bằng cách tạm ngừng thuốc ức chế enzym chuyển, tuy nhiên, các phản ứng này tái xuất hiện khi vô ý lặp lại tình huống trên.

Tương tự các thuốc chẹn beta khác, bisoprolol có thể làm tăng tính mẫn cảm với các dị nguyên cũng như mức độ nghiêm trọng của các phản ứng phản vệ. Sử dụng adrenalin không mang lại hiệu quả điều trị trong mọi trường 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 sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển. Giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xuất hiện trên các bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố nguy cơ kèm theo. Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng perindopril trên các bệnh nhân mắc bệnh lý mạch máu collagen, đang sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch, đang sử dụng allopurinol hoặc procainamid, hoặc có đồng thời hai hay nhiều yếu tố nguy cơ kể trên, đặc biệt khi bệnh nhân có tiền sử suy giảm chức năng thận. Nhiễm khuẩn nặng, đôi khi không đáp ứng với phác đồ kháng sinh tích cực, đã xuất hiện trên một số bệnh nhân. Nếu perindopril được sử dụng trên

các bệnh nhân này, cần định kì giám sát công thức bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân phát hiện bất kì dấu hiệu nhiễm trùng nào (như đau họng, sốt).

Co thắt phế quản (hen phế quản, bệnh tắc nghẽn đường dẫn khí)

Trên các bệnh nhân mắc hen phế quản hoặc các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính khác, cần điều trị đồng thời bằng thuốc giãn phế quản để ngăn ngừa sự xuất hiện của các triệu chứng. Trong một số trường hợp, hiện tượng tăng kháng thuốc của đường dẫn khí có thể xuất hiện khi các thuốc chẹn beta được sử dụng trên các bệnh nhân hen phế quản, do đó, có thể phải tăng liều của thuốc chủ vận beta-2.

Bệnh nhân đái tháo đường

Cần thận trọng khi sử dụng COSYREL trên các bệnh nhân đái tháo đường có trị số nồng độ glucose huyết dao động mạnh. Thuốc chẹn beta có thể che dấu các triệu chứng tụt đường huyết.

Bệnh nhân ăn kiêng hoàn toàn:

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân ăn kiêng hoàn toàn.

Bệnh tắc nghẽn động mạch ngoại vi:

Các thuốc chẹn beta có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng của bệnh tắc nghẽn động mạch ngoại vi, đặc biệt trong giai đoạn đầu sử dụng thuốc.

Gây mê:

Trên các bệnh nhân được gây mê toàn thân, thuốc chẹn beta làm giảm tỷ lệ loạn nhịp tim và thiếu máu cơ tim cục bộ trong giai đoạn cảm ứng mê, đặt nội khí quản và hậu phẫu. Hướng dẫn hiện tại khuyến cáo duy trì các thuốc chẹn beta trước, trong và sau khi phẫu thuật. Bác sĩ gây mê cần có kiến thức đầy đủ về thuốc chẹn beta do thuốc này có khả năng tương tác với nhiều thuốc khác dẫn đến loạn nhịp chậm, giảm phản xạ nhịp tim nhanh và giảm khả năng phản ứng bù trừ khi mất máu. Nếu nhận thấy cần phải ngừng thuốc chẹn beta trước khi phẫu thuật, cần tiến hành ngừng thuốc từ từ, sau đó ngừng hoàn toàn tại thời điểm khoảng 48 giờ trước khi gây mê.

Trên các bệnh nhân đang trải qua phẫu thuật lớn hoặc đang được gây mê bằng thuốc gây mê có tác dụng hạ huyết áp, perindopril có thể ức chế sự hình thành angiotensin II thứ cấp sau phản xạ bù trừ làm tăng giải phóng renin. Cần ngừng sử dụng thuốc này trước khi phẫu thuật một ngày. Nếu xuất hiện tụt huyết áp và phản ứng này được xem là do cơ chế nói trên, có thể xử trí bằng cách bồi phụ thể tích.

Bệnh vảy nến:

Chỉ nên chỉ định thuốc chẹn beta cho các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến hoặc có tiền sử mắc bệnh vảy nến sau khi đã đánh giá kỹ lợi ích và nguy cơ.

U tủy thượng thận:

Trên các bệnh nhân đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ mắc khối u tủy thượng thận, bisoprolol cần được sử dụng phối hợp với một thuốc chẹn thụ thể alpha.

Nhiễm độc tuyến giáp:

Bisoprolol có thể che đậy các triệu chứng nhiễm độc tuyến giáp.

Cường aldosteron nguyên phát:

Những bệnh nhân có hội chứng cường aldosteron nguyên phát nhìn chung không đáp ứng với thuốc chống tăng huyết áp hoạt động qua việc ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, việc sử dụng sản phẩm này là không được khuyến cáo.

Thời kì mang thai:

Trừ trường hợp cần phải tiếp tục sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển, các bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai cần sử dụng một phác đồ điều trị tăng huyết áp khác đã được thiết lập về dữ liệu độ an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi bệnh nhân được xác định đang mang thai, cần ngừng sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển ngay và nếu có thể, bắt đầu sử dụng một phác đồ thay thế.

Suy tim:

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng bisoprolol trong điều trị suy tim trên các bệnh nhân mắc các bệnh sau:

- đái tháo đường phụ thuộc insulin,
- suy giảm chức năng thận nghiêm trọng,
- suy giảm chức năng gan nghiêm trọng,
- bệnh cơ tim hạn chế,
- bệnh tim sung huyết,
- bệnh van tim hữu cơ rõ rệt về mặt huyết động,
- nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng trước đó.

Tá dược:

Hàm lượng Natri: Cosyrel chứa ít hơn 1mmol Natri (23mg) trong mỗi viên nén, tức là về cơ bản có thể coi như “không chứa Natri”.

CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kì mang thai:

Dựa trên các dữ liệu đã được công bố đối với từng thành phần, không khuyến cáo sử dụng COSYREL trong ba tháng đầu của thai kỳ và chống chỉ định COSYREL trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Bisoprolol

Bisoprolol có tác dụng dược lý có thể gây phản ứng có hại đối với thai kỳ và/hoặc bào thai/trẻ sơ sinh (giảm tưới máu nhau thai liên quan đến chậm phát triển, thai chết trong tử cung, sảy thai, sinh non và các tác dụng bất lợi khác (như tụt đường huyết và nhịp tim chậm) có thể xuất hiện trên bào thai và trẻ sơ sinh). Nếu cần sử dụng thuốc chẹn beta-adrenergic, nên ưu tiên sử dụng một thuốc phong bế chọn lọc thụ thể beta 1.

Không nên sử dụng bisoprolol trong thai kỳ trừ trường hợp thực sự cần thiết. Nếu việc điều trị bằng bisoprolol được xem là cần thiết, cần giám sát lưu lượng máu tử cung - nhau thai và sự tăng trưởng của bào thai. Nếu các tác dụng có hại trên thai kỳ hoặc bào thai xuất hiện, cần cân nhắc thay thế bằng một phác đồ điều trị khác. Trẻ sơ sinh phải được giám sát chặt chẽ.

Các triệu chứng tụt đường huyết và nhịp tim chậm thường xuất hiện trong 3 ngày đầu tiên.

Perindopril

Bằng chứng dịch tễ liên quan đến nguy cơ gây dị tật thai nhi sau khi phơi nhiễm với các thuốc ức chế enzym chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được xác nhận; tuy nhiên, không thể loại trừ trường hợp thuốc làm tăng nhẹ nguy cơ này. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển được xem là đặc biệt quan trọng, các bệnh nhân có dự định mang thai cần được chuyển sang dùng phác đồ điều trị tăng huyết áp khác với dữ liệu độ an toàn đã được thiết lập để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, cần ngừng ngay thuốc ức chế enzym chuyển và nếu có thể, bắt đầu sử dụng phác đồ thay thế.

Phơi nhiễm với thuốc ức chế enzym chuyển trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ đã được xác định là có thể gây độc đối với bào thai (giảm chức năng thận, thiếu ối, làm chậm quá trình cốt hóa hộp sọ) và trẻ sơ sinh (suy thận, tụt huyết áp, tăng kali máu). Nếu bệnh nhân bị phơi nhiễm với thuốc ức chế enzym chuyển từ tháng thứ hai của thai kỳ, khuyến cáo tiến

hành siêu âm đánh giá chức năng thận và hộp sọ. Cần giám sát chặt chẽ biến cố tụt huyết áp trên các trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển.

Thời kì cho con bú:

Không khuyến cáo sử dụng COSYREL trong thời kì cho con bú.

Chưa thể xác định bisoprolol có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do đó, không khuyến cáo cho con bú khi đang sử dụng bisoprolol.

Do chưa có thông tin liên quan đến sử dụng perindopril trong thời kì cho con bú, không khuyến cáo sử dụng thuốc này và ưu tiên lựa chọn một thuốc khác với dữ liệu độ an toàn đã được thiết lập để sử dụng trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt là khi đang cho bú trẻ sơ sinh và trẻ sinh non.

Khả năng sinh sản:

Chưa có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của COSYREL đến khả năng sinh sản.

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

COSYREL không ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lái xe và vận hành máy móc, tuy nhiên, các phản ứng liên quan đến huyết áp thấp có thể xuất hiện trên một số bệnh nhân, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị, khi thay đổi thuốc hoặc khi sử dụng cùng với rượu.

Do đó, thuốc có thể làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Không ghi nhận tương tác thuốc giữa bisoprolol và perindopril trong một nghiên cứu tương tác được tiến hành trên người khỏe mạnh. Phần dưới đây chỉ cung cấp các thông tin liên quan đến tương tác của từng dược chất riêng rẽ với các thuốc khác.

Các thuốc gây tăng nguy cơ phù mạch:

Chống chỉ định phối hợp các thuốc ức chế enzym chuyển với sacubitril/valsartan do điều này làm tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu dùng sacubitril/valsartan trong vòng 36 tiếng sau khi dùng liều perindopril cuối cùng. Liều pháp điều trị bằng perindopril không được bắt đầu trong 36 tiếng sau khi dùng liều cuối sacubitril/valsartan.

Phối hợp các thuốc ức chế enzym chuyển với racecadotril, các thuốc ức chế mTOR (ví dụ, sirolimus, everolimus, temsirolimus) và các gliptin (ví dụ, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể khiến tăng nguy cơ phù mạch.

Các thuốc gây tăng kali máu:

Dù nồng độ kali máu thường duy trì ở giới hạn bình thường, tăng kali máu có thể xảy ra ở một số bệnh nhân điều trị bằng Cosyrel. Một số thuốc hoặc nhóm trị liệu có thể thúc đẩy tăng kali máu: aliskiren, muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ, spironolactone, triamterene hoặc amiloride), thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, NSAID, heparin, thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim và cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole), do trimethoprim có tác dụng như một thuốc lợi tiểu giữ kali như amiloride. Sử dụng phối hợp các thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali máu. Do vậy, không khuyến khích phối hợp Cosyrel với các thuốc đề cập trên đây. Nếu việc phối hợp được chỉ định, cần tiến hành thận trọng và kiểm soát thường xuyên nồng độ kali máu.

Phối hợp chống chỉ định

Aliskiren:

Chống chỉ định phối hợp COSYREL với aliskiren trên các bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận do nguy cơ tăng kali máu, làm xấu đi chức năng thận và tăng tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong liên quan đến bệnh tim mạch.

Tuần hoàn ngoài cơ thể

Tuần hoàn ngoài cơ thể có sự tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm như thấm tách hoặc lọc máu với màng lọc tốc độ cao (ví dụ màng polyacrylonitril) và lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp với dextran sulphate có nguy cơ làm tăng các phản ứng quá mẫn. Nếu những điều trị này được yêu cầu, cần cân nhắc sử dụng loại màng thấm tách khác hoặc một thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác.

Phối hợp không được khuyến cáo

Liên quan đến bisoprolol

Thuốc điều trị tăng huyết áp tác dụng trên trung ương như clonidin và các thuốc khác (ví dụ, methyl dopa, moxonidin, rilmenidin):

Sử dụng đồng thời với các thuốc điều trị tăng huyết áp tác dụng trên trung ương có thể làm trầm trọng thêm bệnh suy tim do làm giảm trương lực giao cảm trung ương (giảm nhịp tim và cung lượng tim, giãn mạch). Ngừng thuốc đột ngột, đặc biệt khi chưa hiệu chỉnh giảm liều thuốc chẹn beta, có thể làm tăng nguy cơ gặp hiện tượng tăng huyết áp bật lại.

Các thuốc chống loạn nhịp nhóm I (như quinidin, disopyramid; lidocain, phenytoin; flecainid, propafenon):

Ảnh hưởng trên thời gian dẫn truyền nhĩ thất có thể được tăng cường và tăng tác dụng làm giảm sức co bóp cơ tim.

Thuốc chẹn kênh calci loại verapamil và loại diltiazem (mức độ tương tác ít nghiêm trọng hơn loại verapamil):

Làm giảm sức co bóp cơ tim và giảm dẫn truyền nhĩ thất. Sử dụng verapamil đường tĩnh mạch trên các bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chẹn beta có thể gây tụt huyết áp nghiêm trọng và block nhĩ thất.

Liên quan đến perindopril

Aliskiren:

Ngoài trường hợp dùng thuốc trên bệnh nhân đái tháo đường và suy thận, sử dụng phối hợp này trên các đối tượng bệnh nhân khác cũng làm tăng nguy cơ tăng kali máu, làm xấu đi chức năng thận, tăng tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong liên quan đến bệnh tim mạch.

Phác đồ phối hợp thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin:

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) bằng cách sử dụng phối hợp các thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren liên quan đến tăng tỷ lệ các biến cố bất lợi như tụt huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với khi sử dụng một tác nhân duy nhất tác động trên hệ RAAS.

Đã có dữ liệu từ y văn cho thấy trên các bệnh nhân mắc bệnh suy tim, xơ vữa động mạch đã được chẩn đoán xác định hoặc đái tháo đường kèm tổn thương cơ quan đích, sử dụng phối hợp thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin liên quan đến tăng tần suất xuất hiện tụt huyết áp, ngất, tăng kali máu và làm xấu đi chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với khi sử dụng một tác nhân duy nhất tác động trên hệ RAA. Ức chế kép (ví dụ, bằng cách kết hợp một thuốc ức chế enzym chuyển với một thuốc chẹn thụ thể angiotensin) chỉ nên được sử dụng trong những trường hợp cá biệt và cần giám sát chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.

Estramustin:

Nguy cơ tăng các tác dụng bất lợi như phù mạch thần kinh (phù mạch).

Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ, triamteren, amilorid...), muối kali

Tăng kali máu (có thể dẫn đến tử vong), đặc biệt trên bệnh nhân kèm suy thận (hiệp đồng tăng kali máu).

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời perindopril với các thuốc kể trên. Tuy nhiên, nếu perindopril vẫn được chỉ định sử dụng đồng thời với các thuốc này, cần thận trọng khi sử dụng thuốc và định kỳ giám sát kali huyết thanh. Để biết chi tiết về sử dụng spironolacton trong suy tim, xem phần dưới đây.

Lithi

Tăng nồng độ trong huyết thanh và độc tính có hồi phục của lithi đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế enzym chuyển. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời perindopril và lithi, tuy nhiên nếu cần phải sử dụng phối hợp hai thuốc này, cần giám sát chặt chẽ nồng độ lithi huyết thanh.

Phối hợp cần đặc biệt lưu ý

Liên quan đến bisoprolol và perindopril

Các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc chống đái tháo đường dạng uống):

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển với các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc chống đái tháo đường dạng uống) có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết, dẫn đến tăng nguy cơ tụt đường huyết. Hiện tượng này thường gặp hơn trong những tuần đầu tiên sử dụng phác đồ phối hợp và trên bệnh nhân suy thận.

Sử dụng đồng thời bisoprolol với insulin hoặc thuốc hạ đường huyết dạng uống có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết. Phong bế receptor beta-adrenergic có thể che đậy các triệu chứng tụt đường huyết.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm acetyl salicylic acid với liều ≥ 3 g/ngày

Khi sử dụng đồng thời COSYREL với các thuốc chống viêm không steroid (acid acetylsalicylic với chế độ liều chống viêm, thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc), tác dụng điều trị tăng huyết áp của bisoprolol và perindopril có thể giảm.

Ngoài ra, sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm xấu đi chức năng thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt trên các bệnh nhân có tiền sử suy giảm chức năng thận. Cần thận trọng khi phối hợp hai nhóm thuốc này, đặc biệt trên người cao tuổi. Các bệnh nhân cần được điều chỉnh thể tích dịch phù hợp và chức năng thận của bệnh nhân cần được giám sát sau khi bắt đầu điều trị bằng phác đồ phối hợp cũng như định kỳ sau đó.

Thuốc điều trị tăng huyết áp và các thuốc giãn mạch:

Sử dụng phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc giãn mạch (như nitroglycerin, các nitrat khác hoặc các thuốc giãn mạch khác) hoặc với các thuốc có tác dụng làm giảm huyết áp khác (như thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat, phenothiazin) có thể làm tăng nguy cơ gây tụt huyết áp của perindopril và bisoprolol.

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

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

Sử dụng đồng thời bisoprolol với các thuốc gây mê có thể gây giảm phản xạ nhịp tim nhanh và tăng nguy cơ tụt huyết áp.

Thuốc cường giao cảm:

Các thuốc cường beta-adrenergic (như isoprenalin, dobutamin): sử dụng phối hợp với bisoprolol có thể làm giảm tác dụng của cả hai thuốc.

Các thuốc cường giao cảm có tác dụng hoạt hóa cả receptor alpha- và beta-adrenergic (như noradrenalin, adrenalin): sử dụng phối hợp với bisoprolol có thể che đậy tác dụng gây co mạch qua trung gian receptor alpha-adrenergic của các thuốc này, dẫn đến tăng huyết áp và

làm trầm trọng thêm chứng chân đau cách hồi. Tương tác này được xem là thường gặp hơn với các thuốc chẹn beta không chọn lọc.

Các thuốc cường giao cảm có thể làm giảm tác dụng điều trị tăng huyết áp của thuốc ức chế enzyme chuyển.

Liên quan đến bisoprolol

Thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin như felodipin và amlodipin:

Sử dụng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ tụt huyết áp và không loại trừ khả năng phối hợp này có thể làm tăng nguy cơ gây suy giảm thêm chức năng tổng máu của tâm thất trên các bệnh nhân suy tim.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (như amiodaron):

Có thể làm tăng tác dụng trên thời gian dẫn truyền nhĩ thất.

Thuốc cường phó giao cảm:

Sử dụng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất và tăng nguy cơ nhịp tim chậm.

Thuốc phong bế beta dùng tại chỗ (như thuốc nhỏ mắt để trị glaucom):

Sử dụng đồng thời có thể làm tăng tác dụng toàn thân của bisoprolol.

Glycosid tim:

Giảm nhịp tim, tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất.

Liên quan đến perindopril

Baclofen

Tăng tác dụng hạ huyết áp. Giám sát huyết áp và hiệu chỉnh liều thuốc điều trị tăng huyết áp nếu cần.

Thuốc lợi tiểu không giữ kali

Các bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những bệnh nhân bị suy giảm thể tích tuần hoàn và/hoặc muối, có thể gặp biến cố hạ huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Có thể làm giảm nguy cơ xuất hiện biến cố tụt huyết áp bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu, bồi phụ thể tích hoặc tăng lượng muối trước khi bắt đầu sử dụng perindopril với liều thấp và tăng dần.

Trong trường hợp tăng huyết áp động mạch, việc sử dụng thuốc lợi tiểu trước đó có thể gây giảm muối/thể tích, do đó, phải ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển (trong trường hợp này, một thuốc lợi tiểu không giữ kali có thể được tái sử dụng sau đó) hoặc phải bắt đầu sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển với liều thấp và tăng dần.

Trong trường hợp suy tim sung huyết đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, cần bắt đầu sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển với liều rất thấp sau khi cân nhắc giảm liều của thuốc lợi tiểu không giữ kali.

Trong mọi trường hợp, phải giám sát chức năng thận (nồng độ creatinin) trong những tuần đầu tiên sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenon, spironolacton)

Eplerenon hoặc spironolacton với liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày và thuốc ức chế enzym chuyển liều thấp:

Trên bệnh nhân suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu < 40% và trước đó đã được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc lợi tiểu quai, nguy cơ xuất hiện tăng kali máu có thể dẫn đến tử vong tăng lên, đặc biệt trong trường hợp không tuân thủ các khuyến cáo kê đơn cho dạng phối hợp này.

Trước khi bắt đầu sử dụng phối hợp hai thuốc trên, cần xác định chắc chắn rằng bệnh nhân không bị tăng kali máu và suy thận.

Khuyến cáo giám sát chặt chẽ kali máu và creatinin huyết thanh trong tháng điều trị đầu tiên với tần suất một lần mỗi tuần, sau đó giám sát định kỳ hàng tháng.

Phối hợp cần lưu ý

Liên quan đến bisoprolol

Mefloquin:

Tăng nguy cơ xuất hiện nhịp tim chậm.

Thuốc ức chế monoamin oxidase (trừ các thuốc ức chế MAO-B):

Tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn beta, đồng thời cũng làm tăng nguy cơ xuất hiện cơn tăng huyết áp.

Liên quan đến perindopril

Vàng

Phản ứng kiểu nitrit (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và tụt huyết áp) đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng phác đồ chứa muối vàng đường tiêm (natri aurothiomalat) và thuốc ức chế men chuyển bao gồm perindopril.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu độ an toàn:

Phản ứng có hại thường gặp nhất đối với bisoprolol bao gồm đau đầu, chóng mặt, làm trầm trọng thêm bệnh suy tim, tụt huyết áp, lạnh các chi, buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, suy nhược và mệt mỏi.

Các phản ứng có hại thường gặp nhất được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và được ghi nhận đối với perindopril bao gồm đau đầu, chóng mặt, dị cảm, rối loạn thị giác, ù tai, tụt huyết áp, ho, khó thở, buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, rối loạn vị giác, khó tiêu, phát ban, ngứa, chuột rút và suy nhược.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại:

Các tác dụng bất lợi sau đây đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc trong giai đoạn hậu mại khi bisoprolol hoặc perindopril được sử dụng riêng rẽ và được sắp xếp theo phân loại MedDRA dựa trên hệ cơ quan với tần suất được quy ước như sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ và $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ và $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$); chưa xác định (không thể ước lượng từ các dữ liệu hiện có).

Phân loại hệ cơ quan MedDRA	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Bisoprolol	Perindopril
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Viêm mũi	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu ưa eosin	-	Ít gặp*
	Mất bạch cầu hạt	-	Rất hiếm gặp
	Giảm toàn bộ huyết cầu	-	Rất hiếm gặp
	Giảm bạch cầu	-	Rất hiếm gặp
	Giảm bạch cầu trung tính	-	Rất hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu	-	Rất hiếm gặp
	Thiếu máu tan máu trên các bệnh nhân thiếu hụt men G-6PDH bẩm sinh	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn nội tiết	Hội chứng bài tiết hormone chống lợi	-	Hiếm gặp

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	tiểu không phù hợp (SIADH)		
	Hạ đường huyết	-	Ít gặp*
	Tăng kali máu, phục hồi sau khi ngừng thuốc	-	Ít gặp*
	Hạ natri máu	-	Ít gặp*
Rối loạn tâm thần	Thay đổi khí sắc	-	Ít gặp
	Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp	Ít gặp
	Trầm cảm	Ít gặp	Ít gặp*
	Ác mộng, ảo giác	Hiếm gặp	-
	Lú lẫn	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu**	Thường gặp	Thường gặp
	Chóng mặt**	Thường gặp	Thường gặp
	Lao đao	-	Thường gặp
	Rối loạn vị giác	-	Thường gặp
	Dị cảm	-	Thường gặp
	Ngủ gà	-	Ít gặp*
	Ngất	Hiếm gặp	Ít gặp*
Rối loạn mắt	Suy giảm thị giác	-	Thường gặp
	Giảm tiết nước mắt (lưu ý nếu bệnh nhân sử dụng kính)	Hiếm gặp	-
	Viêm kết mạc	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn tai và tai trong	Ù tai	-	Thường gặp
	Rối loạn thính giác	Hiếm gặp	-
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	-	Ít gặp*
	Nhịp tim nhanh	-	Ít gặp*
	Nhịp tim chậm	Thường gặp	-
	Lâm trầm trọng thêm bệnh suy tim	Thường gặp	-
	Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất	Ít gặp	-
	Loạn nhịp tim	-	Rất hiếm gặp
	Đau thắt ngực	-	Rất hiếm gặp
	Nhồi máu cơ tim, có thể thứ phát sau tụt huyết áp quá mức trên các bệnh nhân có nguy cơ cao	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn mạch	Tụt huyết áp và các phản ứng liên quan đến tụt huyết áp	Thường gặp	Thường gặp
	Cảm giác ớn lạnh và tê cứng các chi	Thường gặp	-
	Hạ huyết áp tư thế	Ít gặp	-
	Viêm mạch	-	Ít gặp*
	Đỏ bừng	-	Hiếm gặp*
	Đột quy, có thể thứ phát sau tụt huyết áp quá mức trên các bệnh nhân có nguy cơ cao	-	Rất hiếm gặp
	Hội chứng Raynaud	-	Chưa xác định
Rối loạn hô hấp, trung thất và lồng ngực	Ho	-	Thường gặp
	Khó thở	-	Thường gặp
	Co thắt phế quản	Ít gặp	Ít gặp
	Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng	Thường gặp	Thường gặp

	Táo bón	Thường gặp	Thường gặp
	Tiêu chảy	Thường gặp	Thường gặp
	Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp
	Nôn	Thường gặp	Thường gặp
	Khó tiêu	-	Thường gặp
	Khô miệng	-	Ít gặp
	Viêm tụy	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn gan mật	Viêm gan tổn thương tế bào hoặc tắc mật	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban	-	Thường gặp
	Ngứa	-	Thường gặp
	Phù mạch mặt, các chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản	-	Ít gặp
	Mày đay	-	Ít gặp
	Phản ứng tăng nhạy cảm với ánh sáng	-	Ít gặp*
	Bệnh pemphigus	-	Ít gặp*
	Tăng tiết mồ hôi	-	Ít gặp
	Phản ứng dị ứng (ngứa, đỏ bừng, phát ban và phù mạch)	Hiếm gặp	-
	Tình trạng vảy nến trầm trọng thêm	-	Hiếm gặp*
	Hồng ban đa dạng	-	Rất hiếm gặp
	Hội	Rất hiếm gặp	-
	Thuốc chẹn beta có thể thúc đẩy hoặc làm nặng thêm bệnh vảy nến hoặc phát ban kiểu vảy nến	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Chuột rút	Ít gặp	Thường gặp
	Yếu cơ	Ít gặp	-
	Đau khớp	-	Ít gặp*
	Đau cơ	-	Ít gặp*
Rối loạn thận - tiết niệu	Suy thận	-	Ít gặp
	Suy thận cấp	-	Hiếm gặp
	Vô niệu / Thiếu niệu		Hiếm gặp*
Rối loạn vú và hệ sinh sản	Rối loạn cương dương	Hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược	Thường gặp	Thường gặp
	Mệt mỏi	Thường gặp	-
	Đau ngực	-	Ít gặp*
	Cảm giác khó chịu	-	Ít gặp*
	Phù ngoại vi	-	Ít gặp*
	Sốt	-	Ít gặp*
Các thông số	Tăng ure máu	-	Ít gặp*
	Tăng creatinin máu	-	Ít gặp*
	Tăng enzym gan	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Tăng bilirubin máu	-	Hiếm gặp
	Tăng triglycerid	Hiếm gặp	-
	Giảm hemoglobin và giảm hematocrit	-	Rất hiếm gặp
Các biến chứng liên	Ngã	-	Ít gặp*

quan đến chấn thương, ngộ độc và cách sử dụng			
--	--	--	--

* *Tần suất được tính toán từ các thử nghiệm lâm sàng cho các biến cố bất lợi được phát hiện từ báo cáo tự nguyện*

***Các triệu chứng đặc biệt hay xuất hiện khi bắt đầu sử dụng thuốc. Các triệu chứng này thường nhẹ và thường tự thoái lui sau 1 đến 2 tuần.*

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi phê duyệt sản phẩm là một công việc quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục giám sát sự cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của chế phẩm thuốc. Đề nghị các chuyên gia y tế báo cáo bất kì phản ứng có hại nghi ngờ nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có thông tin liên quan đến quá liều COSYREL trên người.

Bisoprolol

Triệu chứng:

Nhìn chung, các dấu hiệu thường gặp nhất khi quá liều một thuốc chẹn beta gồm nhịp tim chậm, tụt huyết áp, co thắt phế quản, suy tim cấp và hạ đường huyết. Cho đến thời điểm hiện tại, đã ghi nhận một số trường hợp quá liều (tối đa 2000 mg) bisoprolol trên các bệnh nhân mắc tăng huyết áp và/hoặc bệnh mạch vành với biểu hiện nhịp tim chậm và/hoặc tụt huyết áp; tất cả các bệnh nhân đều phục hồi sau đó. Có sự khác biệt lớn giữa các cá thể về mức độ nhạy cảm với một liều cao bisoprolol và các bệnh nhân suy tim có thể là đối tượng đặc biệt nhạy cảm.

Xử trí:

Nếu quá liều xuất hiện, cần ngừng sử dụng bisoprolol và áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Một số dữ liệu hạn chế cho thấy bisoprolol khó bị thẩm tách. Dựa trên các tác dụng dược lý đã biết và các khuyến cáo đối với thuốc chẹn beta, cần cân nhắc các biện pháp chung sau đây khi có chỉ định lâm sàng.

Nhịp tim chậm: Sử dụng atropin đường tĩnh mạch. Nếu bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ, có thể sử dụng một cách thận trọng isoprenalin hoặc các thuốc có tác dụng làm tăng nhịp tim khác. Trong một số trường hợp, có thể cần chèn thiết bị tạo nhịp qua đường tĩnh mạch.

Tụt huyết áp: Cần sử dụng các thuốc gây co mạch và truyền dịch tĩnh mạch. Truyền tĩnh mạch glucagon có thể đem lại lợi ích điều trị.

Blốc nhĩ thất (độ hai hoặc ba): Các bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ và điều trị bằng truyền isoprenalin hoặc chèn thiết bị tạo nhịp qua đường tĩnh mạch.

Làm trầm trọng thêm bệnh suy tim cấp: Sử dụng đường tĩnh mạch các thuốc lợi tiểu, các thuốc ảnh hưởng đến sức co bóp cơ tim, các thuốc giãn mạch.

Co thắt phế quản: Sử dụng phác đồ giãn phế quản như isoprenalin, thuốc cường beta 2 adrenargic và/hoặc aminophylin.

Tụt đường huyết: Sử dụng glucose đường tĩnh mạch.

Perindopril

Triệu chứng:

Dữ liệu về quá liều trên người còn hạn chế. Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế enzym chuyển có thể bao gồm tụt huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, tăng thông khí, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo âu và ho.

Xử trí:

Khuyến cáo điều trị quá liều bao gồm truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%). Nếu xuất hiện tụt huyết áp, bệnh nhân cần được xử trí như trong trường hợp sốc. Nếu có thể, cân nhắc truyền angiotensin II và/hoặc truyền tĩnh mạch catecholamin. Perindopril có thể bị loại bỏ bằng thẩm tách. Sử dụng máy tạo nhịp có thể được chỉ định cho trường hợp nhịp tim chậm kháng trị. Các thông số quan trọng, bao gồm nồng độ điện giải và creatinin huyết thanh cần được giám sát thường xuyên.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được điều trị: các thuốc ức chế enzym chuyển, các phối hợp khác

Mã ATC: C09BX02

Cơ chế tác dụng

Bisoprolol

Bisoprolol là một thuốc phong bế thụ thể beta-1 adrenergic có tính chọn lọc cao, không có hoạt tính ổn định màng đáng kể và không có hoạt tính kích thích giao cảm nội tại. Thuốc này chỉ thể hiện ái lực thấp với thụ thể beta 2 trên cơ trơn phế quản và mạch máu cũng như thụ thể beta 2 liên quan đến điều hòa chuyển hóa. Do đó, nhìn chung bisoprolol được dự đoán là không ảnh hưởng đến sức cản đường thở và không ảnh hưởng đến chuyển hóa thông qua thụ thể beta 2. Tính chọn lọc trên beta 1 của thuốc thể hiện trong toàn bộ khoảng liều điều trị của thuốc.

Perindopril

Perindopril là một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin thành angiotensin II (ACE). Enzym chuyển, còn gọi là kinase, là một exopeptidase xúc tác cho phản ứng chuyển angiotensin I thành angiotensin II có hoạt tính co mạch, đồng thời xúc tác cho phản ứng giáng hóa bradykinin có hoạt tính giãn mạch thành một heptapeptid không có hoạt tính. Ức chế enzym chuyển dẫn đến giảm angiotensin II trong huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết thanh (thông qua ức chế feedback âm tính quá trình giải phóng renin) và giảm bài tiết aldosteron. Do enzym chuyển bất hoạt bradykinin, ức chế enzym này cũng dẫn đến tăng hoạt tính của hệ kallikrein-kinin tại chỗ và trong tuần hoàn (do đó cũng hoạt hóa hệ prostaglandin). Cơ chế này có thể đóng góp vào tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzym chuyển và chịu trách nhiệm một phần cho một số tác dụng bất lợi (như ho).

Perindopril tác dụng thông qua chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là perindoprilat. Các chất chuyển hóa khác không thể hiện hoạt tính ức chế enzym chuyển *in vitro*.

Tác dụng dược lý

Bisoprolol

Bisoprolol không thể hiện tác dụng làm giảm sức co bóp của tim rõ rệt.

Bisoprolol đạt được tác dụng tối đa sau 3-4 giờ kể từ khi sử dụng thuốc. Do thời gian bán thải của thuốc khoảng 10-12 giờ, bisoprolol duy trì tác dụng trong 24 giờ.

Tác dụng hạ huyết áp tối đa của bisoprolol thường đạt được sau 2 tuần.

Khi sử dụng cấp trên các bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành không kèm suy tim mạn, bisoprolol làm giảm nhịp tim và thể tích nhát bóp, do đó làm giảm cung lượng tim và tiêu thụ oxy của tim. Khi sử dụng dài hạn, sức cản ngoại vi ban đầu cao sẽ được giảm xuống sau đó. Giảm hoạt tính renin huyết tương là một cơ chế đã được đề xuất cho tác dụng điều trị tăng huyết áp của các thuốc chẹn beta.

Bisoprolol làm giảm đáp ứng cường giao cảm bằng cách phong bế các thụ thể beta-adrenergic trên tim. Điều này dẫn đến giảm nhịp tim và sức co bóp của cơ tim, làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim - tác dụng mong muốn trong điều trị đau thắt ngực liên quan đến tiền sử bệnh tim mạch vành.

Perindopril

Tăng huyết áp:

Perindopril thể hiện hiệu quả điều trị đối với mọi mức độ tăng huyết áp: nhẹ, trung bình, nặng; thuốc làm giảm huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ở cả tư thế nằm ngửa và tư thế đứng.

Perindopril làm giảm sức cản mạch ngoại vi dẫn đến giảm huyết áp. Kết quả là lưu lượng máu ngoại vi tăng lên và không ảnh hưởng đến nhịp tim.

Lưu lượng máu qua thận tăng trong khi mức lọc cầu thận (GFR) thường không thay đổi.

Độ an toàn và hiệu quả lâm sàng

Bisoprolol

Trong tổng số 2647 bệnh nhân tham gia vào thử nghiệm CIBIS II, 83% (n = 2202) bệnh nhân được phân loại NYHA độ III và 17% được phân loại NYHA độ IV. Các bệnh nhân này đã được chẩn đoán suy tim tâm thu triệu chứng ổn định (phân suất tổng máu < 35% theo kết quả điện tâm đồ). Tỷ lệ tử vong tổng cộng giảm từ 17,3% xuống 11,8% (mức giảm tương đối 34%). Giảm đột tử (3,6% so với 6,3%, tỷ lệ giảm tương đối 44%) và giảm số đợt bùng phát suy tim cần phải nhập viện (12% so với 17,6%, tỷ lệ giảm tương đối 36%) đã được ghi nhận. Ngoài ra, cũng ghi nhận sự cải thiện tình trạng chức năng theo NYHA. Trong giai đoạn khởi đầu điều trị và hiệu chuẩn liều bisoprolol, nhập viện do nhịp tim chậm (0,53%), tụt huyết áp (0,23%) và đột mất bù cấp (4,97%) đã được ghi nhận, tuy nhiên, tần suất gặp các biến cố này không cao hơn so với nhóm placebo (0%, 0,3% và 6,47%). Số ca đột quỵ gây tử vong hoặc để lại di chứng trong toàn bộ nghiên cứu là 20 đối với nhóm bisoprolol và 15 đối với nhóm placebo.

Thử nghiệm CIBIS III được tiến hành trên 1010 bệnh nhân ≥ 65 tuổi mắc suy tim mạn tính mức độ nhẹ đến trung bình (suy tim mạn tính độ II hoặc III theo phân loại NYHA) với phân suất tổng máu $\leq 35\%$ và chưa được điều trị trước đó bằng thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc chẹn beta hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu được điều trị bằng phác đồ phối hợp bisoprolol và enalapril trong 6 đến 24 tháng sau khi đã được điều trị ban đầu bằng bisoprolol hoặc enalapril đơn độc trong 6 tháng.

Tần suất xuất hiện biến cố suy tim mạn tính tiến triển nặng hơn có xu hướng tăng khi sử dụng bisoprolol đơn độc trong 6 tháng đầu tiên. Phân tích theo protocol chưa chứng minh được sự không thua kém giữa phác đồ điều trị ban đầu bằng bisoprolol và enalapril mặc dù hai phác đồ điều trị ban đầu suy tim mạn tính này đã thể hiện kết quả đương nhau về tiêu chí kết hợp chính là tỷ lệ chết tử vong và nhập viện tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (32,4% trong nhóm điều trị ban đầu bằng bisoprolol so với 33,1% trong nhóm điều trị ban đầu bằng enalapril, quần thể bệnh nhân theo protocol). Nghiên cứu này cho thấy bisoprolol cũng có thể được sử dụng trên các bệnh nhân cao tuổi mắc suy tim mạn tính mức độ nhẹ đến trung bình.

Perindopril

Tăng huyết áp:

Perindopril thể hiện hiệu quả điều trị đối với mọi mức độ tăng huyết áp: nhẹ, trung bình, nặng; thuốc làm giảm huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ở cả tư thế nằm ngửa và tư thế đứng.

Perindopril làm giảm sức cản mạch ngoại vi dẫn đến giảm huyết áp. Kết quả là lưu lượng máu ngoại vi tăng lên và không ảnh hưởng đến nhịp tim.

Lưu lượng máu qua thận tăng trong khi mức lọc cầu thận (GFR) thường không thay đổi.

Tác dụng điều trị tăng huyết áp tối ưu đạt được trong khoảng từ 4 đến 6 giờ sau khi dùng liều đơn và duy trì tối thiểu 24 giờ: tác dụng đạt bằng khoảng 87 - 100% tác dụng đỉnh.

Tác dụng hạ huyết áp xuất hiện nhanh. Trên các bệnh nhân có đáp ứng, sự bình thường hóa huyết áp đạt được trong vòng một tháng, không kèm phản xạ tăng nhịp tim.

Việc ngừng điều trị không gây hiệu ứng bật lại.

Perindopril làm giảm phì đại tâm thất trái.

Trên người, perindopril đã được chứng minh đặc tính gây giãn mạch. Thuốc này có tác dụng cải thiện tính đàn hồi của các động mạch lớn và giảm tỷ lệ thành mạch/lòng mạch của các động mạch nhỏ.

Phác đồ bổ trợ bằng thuốc lợi tiểu thiazid tạo ra tác dụng hiệp đồng cộng. Phối hợp một thuốc ức chế enzym chuyển và một thiazid cũng có tác dụng làm giảm nguy cơ hạ kali máu do thuốc lợi tiểu.

Bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành ổn định:

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

12218 bệnh nhân trên 18 tuổi được lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bằng perindopril tert-butylamin liều 8 mg (tương đương 10 mg perindopril arginin) (n = 6110) hoặc placebo (n = 6108). Các bệnh nhân tham gia vào thử nghiệm này có biểu hiện bệnh động mạch vành không kèm các triệu chứng lâm sàng của suy tim. Tổng cộng 90% bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và/hoặc tái thông mạch vành. Phần lớn các bệnh nhân được điều trị theo phác đồ thường dùng bao gồm thuốc ức chế tiểu cầu, thuốc hạ lipid và thuốc chẹn beta.

Tiêu chí hiệu quả chính bao gồm tỷ lệ tử vong liên quan đến biến cố tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và/hoặc ngừng tim được cấp cứu thành công. Sử dụng 8 mg perindopril tert-butylamin (tương đương 10 mg perindopril arginin) một lần mỗi ngày cải thiện đáng kể tiêu chí chính với tỷ lệ giảm tuyệt đối là 1,9% (giảm nguy cơ tương đối 20%, độ tin cậy 95% [9,4; 28,6] - $p < 0,001$). Trên các bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và/hoặc tái thông mạch máu, đã ghi nhận sự giảm tiêu chí chính với tỷ lệ giảm tuyệt đối 2,2%, tương ứng với mức giảm nguy cơ tương đối 22,4% (độ tin cậy 95% [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) so với placebo.

Trong phân tích hậu kiểm trên một phân nhóm các bệnh nhân từ nghiên cứu EUROPA được điều trị bằng thuốc chẹn beta, việc bổ sung thêm perindopril vào phác đồ thuốc chẹn beta (n = 3789) thể hiện tác dụng làm giảm đáng kể tiêu chí kết hợp bao gồm tỷ lệ tử vong liên quan đến biến cố tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và/hoặc ngừng tim được cấp cứu thành công với tỷ lệ giảm tuyệt đối 2,2% (giảm nguy cơ tương đối 24%, độ tin cậy 95% [9,5; 36,4]) so với phác đồ thuốc chẹn beta không kèm perindopril.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng liên quan đến ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):

Hai thử nghiệm lâm sàng lớn được thiết kế ngẫu nhiên, có đối chứng (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) đã đánh giá phác đồ phối hợp một thuốc ức chế enzym chuyển với một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

Nghiên cứu ONTARGET được tiến hành trên các bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não hoặc đái tháo đường tuýp 2 kèm bằng chứng tổn thương cơ quan đích. Nghiên cứu VA NEPHRON-D được tiến hành trên các bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

Hai nghiên cứu này không cho thấy bất kỳ tác dụng có lợi nào đối với các kết cục tim mạch và/hoặc thận cũng như tỷ lệ tử vong, mặt khác, phác đồ phối hợp kể trên làm tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc tụt huyết áp so với phác đồ đơn thành phần. Do đặc tính dược lực học tương tự nhau giữa các thuốc cùng nhóm, các kết quả này cũng có thể ngoại suy cho các thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II khác.

Do đó, không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trên các bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Nghiên cứu ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) được thiết kế để đánh giá lợi ích của việc thêm aliskiren vào phác đồ

chuẩn với một thuốc ức chế enzym chuyển hoặc một thuốc chặn thụ thể angiotensin II trên các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường tuýp II và bệnh thận mạn, bệnh tim mạch hoặc mắc đồng thời các bệnh này. Nghiên cứu đã được kết thúc sớm do tăng nguy cơ gặp các kết cuộc bất lợi. Đột quỵ và tử vong do biến cố tim mạch xuất hiện với tần suất cao hơn ở nhóm aliskiren so với placebo, đồng thời các biến cố bất lợi và tác dụng không mong muốn nghiêm trọng (tăng kali máu, tụt huyết áp và rối loạn chức năng thận) cũng thường gặp hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm placebo.

Đối tượng bệnh nhi:

Chưa có dữ liệu về sử dụng COSYREL trên trẻ em.

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã cấp quyền miễn trừ dành riêng cho sản phẩm thuốc Cosyrel đối với tất cả các nhóm trẻ em trong điều trị tăng huyết áp, bệnh động mạch vành do thiếu máu cục bộ ổn định và suy tim mạn tính (xem phần “Liều lượng và phương pháp dùng thuốc” để biết thông tin về sử dụng ở trẻ em).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tốc độ và mức độ hấp thu bisoprolol và perindopril từ COSYREL không có sự khác biệt đáng kể so với mức độ và tốc độ hấp thu mỗi hoạt chất này khi dùng đơn độc.

Bisoprolol

Hấp thu

Bisoprolol được hấp thu gần như hoàn toàn (>90%) từ đường tiêu hóa và do chỉ có một tỷ lệ nhỏ thuốc được chuyển hóa bước một qua gan (khoảng 10%), sinh khả dụng của thuốc này xấp xỉ 90% sau khi dùng đường uống.

Phân bố

Thể tích phân bố là 3,5 l/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của bisoprolol không 30%.

Chuyển hóa và thải trừ

Bisoprolol được bài tiết ra ngoài cơ thể theo hai con đường. 50% thuốc được chuyển hóa qua gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính, sau đó các chất chuyển hóa này được đào thải qua thận. 50% lượng thuốc còn lại được bài tiết qua thận thành dạng chưa chuyển hóa. Độ thanh thải toàn phần khoảng 15 l/giờ. Nửa đời trong huyết tương 10-12 giờ cho phép thuốc duy trì tác dụng trong 24 giờ sau khi dùng liều một lần mỗi ngày.

Các đối tượng đặc biệt

Bisoprolol có động học tuyến tính và không phụ thuộc vào tuổi.

Do quá trình thải trừ xảy ra tại thận và gan với mức độ tương đương, không cần hiệu chỉnh liều cho các bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc suy giảm chức năng gan. Dược động học trên các bệnh nhân suy tim mạn kèm suy giảm chức năng gan hoặc suy giảm chức năng thận chưa được nghiên cứu. Trên các bệnh nhân suy tim mạn (NYHA giai đoạn III), nồng độ của bisoprolol trong huyết tương cao hơn và thời gian bán thải kéo dài hơn so với đối tượng người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ tối đa trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 64 ± 21 ng/ml với mức liều hàng ngày 10 mg và thời gian bán thải là 17 ± 5 giờ.

Perindopril

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống, perindopril được hấp thu nhanh và đạt nồng độ đỉnh trong 1 giờ. Thời gian bán thải của perindopril trong huyết tương là 1 giờ.

Phân bố

Thể tích phân bố khoảng 0,2 l/kg đối với perindoprilat dạng không liên kết. Tỷ lệ liên kết của perindoprilat với protein huyết tương là 20%, chủ yếu liên kết với enzym chuyển angiotensin, tuy nhiên, tỷ lệ này phụ thuộc nồng độ.

Chuyển hóa

Perindopril là một tiền thuốc. 27% liều perindopril được sử dụng có khả năng vào máu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính perindoprilat. Ngoài perindoprilat có hoạt tính, perindopril tạo ra 5 chất chuyển hóa không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của perindoprilat đạt được trong 3 đến 4 giờ.

Do thức ăn làm giảm phản ứng chuyển hóa tạo thành perindoprilat dẫn đến giảm sinh khả dụng, cần uống perindopril một lần mỗi ngày vào buổi sáng trước khi ăn.

Thải trừ

Perindoprilat được thải trừ qua nước tiểu và thời gian bán thải của phần không liên kết khoảng 17 giờ, do đó, trạng thái ổn định của thuốc đạt được trong 4 ngày.

Tính tuyến tính

Mối quan hệ tuyến tính giữa liều perindopril và mức độ phơi nhiễm thuốc trong huyết tương đã được chứng minh.

Đối tượng đặc biệt:

Tốc độ thải trừ perindoprilat giảm trên người cao tuổi và các bệnh nhân suy tim hoặc suy thận. Cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận tùy theo mức độ suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin).

Độ thanh thải khi thẩm tách của perindopril là 70 ml/phút.

Động học của perindopril bị thay đổi trên các bệnh nhân xơ gan: độ thanh thải gan của chất mẹ giảm còn một nửa. Tuy nhiên, lượng perindoprilat tạo thành không bị ảnh hưởng, do đó, không cần hiệu chỉnh liều.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ chứa 30 viên nén bao phim: lọ polypropylen màu trắng với cổ hẹp bằng polyethylen tỷ trọng thấp và một nắp màu trắng đục chứa gel hút ẩm.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

HẠN DÙNG

Lọ polypropylen chứa 30 viên nén bao phim: 30 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ ĐĂNG KÝ

Les Laboratoires Servier

50, Rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

France/ Pháp

NHÀ SẢN XUẤT

Les Laboratoires Servier Industrie

905, Route de Saran

45520 Gidy

France/Pháp