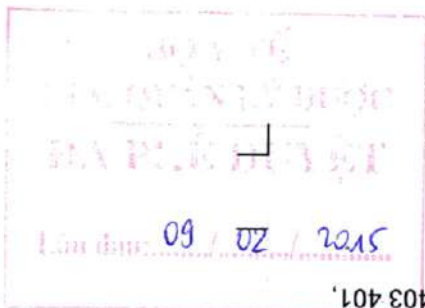


Size : L145xW30xH60



Dosage: As directed by
the physician

KEEP OUT OF REACH OF
CHILDREN.
STORE BELOW 30°C.

Each tablet contains:
Perindopril Erbumine BP
4mg
Indapamide USP
1.25mg

Batch No: GM 2343
Mfg. Date: 12/2012
Exp. Date: 11/2014



Zydus
Cadila

4/1.25
mg

HyAce D

3x10 Tablets

Perindopril Erbumine and Indapamide
Tablets 4/1.25mg

HyAce D

Zydus
Cadila

4/1.25
mg

HyAce D

4/1.25
mg

Nhân phụ

Zydus
Cadila



Nhân phụ

CADILA HEALTHCARE

Perindopril Erbumine And Indapamide Tablets 4/1.25mg

HyAce D

Each tablet contains:
Perindopril Erbumine BP
Indapamide USP

4mg
1.25mg

Mfg. Lic. No.: 186
Manufactured by :
Cadila Healthcare Limited
Kundaim Industrial Estate,
Ponda, Goa 403 401, INDIA

Zydus
Cadila

HyAce D HyAce D HyAce D

Batch No :
Mfg. Date :
Exp. Date :

Size : 148 x 40 mm

Rx- Thuốc bán theo đơn

HyAce D

SDK: VN- xxxxx - xx

Thành phần: Mỗi viên nén có chứa

Perindopril Erbumine 4 mg; Indapamide 1.25 mg

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng

và các thông tin khác: xem tờ hướng dẫn sử dụng

Bảo quản: dưới 30°C. Đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hạn dùng: 24 tháng; Đóng bảo chất: viên nén

Số lô, NSX, HD: xem Batch No., Mfg. Date, Exp. Date

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để ngoài tầm tay trẻ em.

Nhà sản xuất: Cadila Healthcare Limited;

Kundaim industrial Estate, Ponda, Goa 403 401, Ấn Độ.

DNNK:

CADILA HEALTHCARE

Perindopril Erbumine And Indapamide Tablets 4/1.25mg

HyAce D

Zydus
Cadila

Each tablet contains:
Perindopril Erbumine BP 4mg
Indapamide USP 1.25mg
Dosage: As directed by the physician
STORE BELOW 30°C.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

Mfg. Lic. No.: 186
Manufactured by :
Cadila Healthcare Limited
Kundaim Industrial Estate
Ponda, Goa 403 401, INDIA

HyAce D HyAce D HyAce D

Batch No :
Mfg. Date :
Exp. Date :

Size : 148 x 40 mm

■ 1795 C ■ Black



D₇

HyAce D

Rx- Thuốc kê đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin chi tiết xin hỏi ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén có chứa: Perindopril Erbumine 4mg; Indapamide 1.25mg

DƯỢC LỰC HỌC

Perindopril

Perindopril là thuốc ức chế men chuyển angiotensine I thành angiotensine II, chất gây co mạch đồng thời kích thích sự bài tiết aldosterone ở vỏ thượng thận. Thuốc có tác dụng

- Giảm bài tiết aldosterone,
- Tăng hoạt động của renine trong huyết tương, aldosterone không còn đóng vai trò kiểm tra ngược âm tính,
- Giảm tổng kháng ngoại biên với tác động ưu tiên trên cơ và trên thận, do đó không gây giữ muối nước hoặc nhịp tim nhanh phản xạ trong điều trị lâu dài.

Tác động hạ huyết áp của perindopril cũng được thể hiện ở những bệnh nhân có nồng độ renine thấp hoặc bình thường.

Perindopril tác động qua trung gian của một chất chuyển hóa có hoạt tính là perindoprilate, các chất chuyển hóa khác không có hoạt tính.

Các đặc trưng của tác động hạ huyết áp :

Perindopril có hiệu lực ở mọi giai đoạn của cao huyết áp : nhẹ, vừa và nặng ; Perindopril được ghi nhận làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương, ở tư thế nằm và tư thế đứng.

Tác động hạ huyết áp tối đa từ 4 đến 6 giờ sau khi dùng liều duy nhất và duy trì ít nhất trong 24 giờ.

Khả năng ức chế men chuyển còn rất cao ở thời điểm giờ thứ 24 : nằm trong khoảng 80%. Ở những bệnh nhân có đáp ứng, huyết áp được trở lại bình thường sau 1 tháng điều trị, và duy trì ở mức ổn định không tái lại.

Khi ngưng thuốc không xảy ra hiện tượng huyết áp tăng vọt trở lại.

Perindopril có đặc tính giãn mạch, khôi phục lại tính đàn hồi của động mạch lớn và làm giảm phì đại thất trái.

Trong trường hợp cần thiết, có thể phối hợp với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide sẽ có tác dụng hiệp đồng. Ngoài ra, phối hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu nhóm thiazide sẽ giảm nguy cơ hạ kali huyết so với khi chỉ dùng một mình thuốc lợi tiểu.

Indapamide

Thuốc lợi tiểu đoạn pha loãng ở vỏ thận.

Indapamide là một dẫn xuất sulfonamide có 1 vòng indole, liên quan về mặt dược lý học với các thuốc lợi tiểu thiazide, tác dụng bằng cách ức chế sự hấp thu natri ở đoạn pha loãng của vỏ thận.

Thuốc làm tăng bài tiết natri và chlor ra nước tiểu và tăng bài tiết kali và magne ở mức độ ít hơn, bằng cách đó gia tăng lợi tiểu và thực hiện một hoạt động chống cao huyết áp. Các nghiên cứu giai đoạn II và giai đoạn III trong đơn trị liệu đã chứng tỏ một hiệu quả chống cao huyết áp kéo dài 24 giờ. Hiệu quả này đạt được ở những liều lượng chỉ hơi gây ra lợi tiểu. Hoạt động chống cao huyết áp của nó liên quan đến sự cải thiện sức đàn hồi của động mạch và giảm kháng lực tiểu động mạch và kháng lực mạch máu ngoại biên toàn thể. Nó làm giảm phì đại thất trái.

Tác dụng điều trị đạt đến một mức ổn định khi vượt quá một liều nào đó, trong khi các tác dụng ngoại ý gia tăng : không gia tăng liều khi không đạt hiệu quả điều trị.

Người ta cũng đã chứng tỏ ở bệnh nhân cao huyết áp, qua một thời gian ngắn, trung bình và dài, rằng :

- Indapamide không can thiệp vào chuyển hóa lipide: triglycerides, LDL và HDL.
- Indapamide không can thiệp vào chuyển hóa carbohydrate, ngay cả ở bệnh nhân tiểu đường cao huyết áp.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Perindopril

Dùng đường uống, perindopril được hấp thu nhanh chóng. Tỷ lệ hấp thu chiếm 65 đến 70% liều dùng.

Perindopril được thủy phân thành perindoprilate, là một chất ức chế chuyên biệt men chuyển angiotensine.

Thức ăn có thể làm thay đổi lượng perindoprilate hình thành. Định hấp thu của perindoprilate trong huyết tương đạt được sau 3 đến 4 giờ. Gắn kết với protéine huyết tương dưới 30% nhưng lệ thuộc vào nồng độ.

Sau khi dùng perindopril với liều duy nhất hàng ngày trong nhiều ngày, tình trạng cân bằng được ổn định lại trung bình sau khoảng 4 ngày. Thời gian bán hủy của perindoprilate trong khoảng 24 giờ. Các nồng độ của



perindoprilate trong huyết tương cao một cách đáng kể ở bệnh nhân có thanh thải creatinine dưới 60 ml/phút, do suy thận hoặc do cao tuổi. Sự đào thải thuốc cũng chậm ở bệnh nhân suy thận.

Sự thanh thải perindopril do thẩm phân là 70 ml/phút.

Ở bệnh nhân xơ gan, động học của perindopril có thay đổi: thanh thải qua gan của phân tử mẹ giảm còn phân nửa. Tuy nhiên, lượng perindoprilate hình thành không giảm và không cần thiết phải chỉnh liều.

Thuốc ức chế men chuyển qua được nhau thai.

Indapamide

Indapamide được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn bởi đường tiêu hóa. Thức ăn làm tăng tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến lượng thuốc được hấp thu. Các nồng độ đỉnh trong huyết tương xảy ra khoảng 12 giờ sau liều duy nhất. Cho thuốc lặp lại hạn chế các biến đổi về những nồng độ huyết tương giữa 2 liều. Có sự thay đổi đáng kể ở từng người.

79% thuốc gắn với protein huyết tương. Thời gian bán thải trong khoảng 14-24 giờ (trung bình 18 giờ). Tình trạng ổn định đạt đến sau 7 ngày. Dừng thuốc lặp lại không gây tích tụ thuốc.

Indapamide được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (70% liều lượng) và phân (22%) ở dạng các chất chuyển hóa không hoạt động.

Các thông số động học không bị thay đổi ở những bệnh nhân suy thận.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp nguyên phát với các đối tượng không kiểm soát được huyết áp với đơn trị liệu.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với Perindopril Erbumine, Indapamide, các sulfamide hay với bất cứ thành phần nào của thuốc;

Bệnh sử phù Quincke (kiểu mày đay, mặt và cổ bỗng nhiên sưng phồng lên (có liên quan tới việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển), có nguyên nhân di truyền hay chưa rõ nguyên nhân;

Suy tim mất bù chưa điều trị;

Suy thận vừa (Độ thanh thải creatinine 30-60 ml/phút) và nặng (Độ thanh thải creatinine < 30ml/phút);

Rối loạn chức năng gan nặng

Giảm kali máu

Phụ nữ có thai hay đang cho con bú

Trẻ em

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO

- Cơ địa bị suy giảm miễn dịch: nguy cơ bị giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt.

Các thuốc ức chế men chuyển đôi khi ngoại lệ có thể gây mất bạch cầu hạt và/hoặc gây suy tủy khi chúng được sử dụng ở liều cao hoặc ở bệnh nhân suy thận phối hợp với các bệnh hệ thống (bệnh collagen như lupus ban đỏ rải rác hoặc bệnh xơ cứng bì), được điều trị bằng thuốc làm giảm miễn dịch và/hoặc những thuốc có khả năng gây giảm bạch cầu. Trường hợp phối hợp nhiều loại thuốc, cần theo dõi sát mức độ dung nạp ở máu và ở thận. Việc chấp hành tốt các chế độ liều lượng khuyến cáo có thể ngăn ngừa tốt nhất việc xảy ra các tai biến trên. Tuy nhiên, nếu sử dụng thuốc ức chế men chuyển trên nhóm bệnh nhân này, cần cân nhắc kỹ giữa hiệu quả điều trị và các nguy cơ.

- *Phù mạch (phù Quincke):*

Phù mạch ở mặt, đầu chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đôi khi cũng được ghi nhận trong một số hiếm trường hợp điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, kể cả perindopril. Trong những trường hợp này, phải ngưng ngay perindopril và theo dõi bệnh nhân cho đến khi hết hẳn phù. Nếu chỉ bị phù ở mặt và lưỡi, có thể tự khỏi không cần phải điều trị, có thể dùng các thuốc kháng histamine để làm dịu các triệu chứng.

Nếu phù mạch phối hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. Nếu phù sang đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể gây nghẹt thở, cần phải được xử lý ngay lập tức bằng cách tiêm dưới da dung dịch adrenaline 1%/00 (0,3 ml đến 0,5 ml) và áp dụng các biện pháp cấp cứu thích hợp.

Không được tiếp tục kê toa thuốc ức chế men chuyển ở những bệnh nhân này (xem Chống chỉ định).

Bệnh nhân đã có tiền sử bị phù Quincke không liên quan đến việc dùng thuốc ức chế men chuyển cũng có nguy cơ cao khi dùng loại thuốc này.

- *Lọc máu:* Các phản ứng giống phản vệ (phù lưỡi và môi với khó thở và giảm huyết áp) cũng được ghi nhận khi làm thẩm phân dùng màng có tính thấm cao (polyacrylonitrile) ở những bệnh được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Nên tránh phối hợp này.



- Thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan có thể gây ra bệnh lý gan não ở các bệnh nhân suy chức năng gan. Phải ngưng ngay điều trị bằng thuốc lợi tiểu trong trường hợp này.
- Cân bằng nước và điện giải :
 - + **Natri huyết thanh** : Natri huyết thanh phải được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị, và sau đó ở các khoảng cách đều đặn. Tất cả các điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể gây ra hạ natri máu, đôi khi có các hậu quả nghiêm trọng. Vì hạ natri máu lúc đầu không có triệu chứng nên theo dõi đều đặn là điều thiết yếu và phải thực hiện thường xuyên hơn ở các dân số có nguy cơ cao, như ở bệnh nhân lớn tuổi và xơ gan.
 - + **Kali huyết thanh** : Mất kali và hạ kali máu là nguy cơ chính của thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan. Nguy cơ phát triển hạ kali máu ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) phải được ngăn ngừa ở một số dân số nguy cơ cao, như các bệnh nhân lớn tuổi và/hoặc dinh dưỡng kém và/hoặc các bệnh nhân đang ở chế độ điều trị nhiều thuốc, bệnh nhân xơ gan có phù và cổ chướng, và các bệnh nhân có bệnh lý tim do mạch vành hoặc suy tim. Trong các tình huống này hạ kali máu làm tăng thêm độc tính trên tim của digitalis alkaloid và nguy cơ loạn nhịp. Các bệnh nhân có khoảng QT kéo dài do bẩm sinh hoặc do dùng thuốc cũng có nguy cơ bị hạ kali máu. Hạ kali máu (giống nhịp tim chậm) là một yếu tố dẫn đến sự phát triển của loạn nhịp nặng, đặc biệt là xoắn đỉnh, có khả năng gây tử vong. Kali huyết thanh phải được theo dõi thường xuyên hơn trong mỗi trường hợp này. Đánh giá kali huyết thanh đầu tiên phải được thực hiện trong tuần lễ đầu điều trị. Khi phát hiện hạ kali thì phải điều chỉnh.
 - + **Calcium huyết thanh** : Các thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm giảm sự bài tiết calcium qua nước tiểu và gây một sự gia tăng calcium máu nhẹ thoáng qua. Tăng calcium máu rõ rệt có thể liên quan với cường tuyến cận giáp không được chẩn đoán. Ngưng điều trị trước khi kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.
- Đường máu : Đường máu phải được theo dõi ở các bệnh nhân tiểu đường, đặc biệt khi có hạ kali máu.
- Acid uric : Nguy cơ các đợt thống phong bị tăng lên ở bệnh nhân tăng acid uric trong máu.
- Chức năng thận và các thuốc lợi tiểu : Thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan chỉ có tác dụng đầy đủ khi chức năng thận còn đầy đủ hoặc chỉ thay đổi nhẹ (creatinine huyết thanh $< 25 \text{ mg/l}$, nghĩa là 220 mmol/L ở người lớn). Ở người lớn tuổi, mức creatinine huyết thanh phải được điều chỉnh theo tuổi, cân nặng và giới tính. Giảm thể tích máu, thứ phát sau mất nước và natri gây bởi thuốc lợi tiểu vào lúc bắt đầu điều trị, gây ra giảm tốc độ lọc cầu thận, có khả năng đưa đến tăng urea máu và creatinine huyết thanh. Suy thận chức năng thoáng qua không có hậu quả lâm sàng ở các bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nhưng có thể làm nặng suy thận có sẵn.
- Các vận động viên phải được thông báo cho biết rằng thuốc này có chứa một hoạt chất có thể gây ra phản ứng dương tính trên các xét nghiệm tầm soát thuốc doping.

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc do tác dụng hạ huyết áp gây ra

LÚC CÓ THAI VÀ LÚC NUÔI CON BÚ

Không dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

TƯƠNG TÁC THUỐC

- Thuốc lợi tiểu tăng kali huyết (spironolactone, triamterene, một mình hoặc phối hợp...), kali (dạng muối) : tăng kali huyết (có thể gây tử vong), nhất là ở bệnh nhân suy thận (phối hợp tác động làm tăng kali huyết). Không phối hợp thuốc lợi tiểu tăng kali huyết với thuốc ức chế men chuyển, trừ trường hợp bệnh nhân bị hạ kali huyết.
 - Lithium : tăng lithium huyết có thể đến ngưỡng gây độc (do giảm bài tiết lithium ở thận). Nếu bắt buộc phải dùng thuốc ức chế men chuyển, cần theo dõi sát lithium huyết và điều chỉnh liều.
 - Thuốc trị đái tháo đường (insuline, sulfamide hạ đường huyết): Tăng tác dụng hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng insuline hoặc sulfamide hạ đường huyết. Hiếm khi xảy ra các biểu hiện khó chịu do hạ đường huyết (cải thiện sự dung nạp glucose do đó giảm nhu cầu insuline).
 - Thuốc lợi tiểu : nguy cơ hạ huyết áp đột ngột và/hoặc suy thận cấp tính khi dùng thuốc ức chế men chuyển trường hợp bệnh nhân trước đó đã bị mất muối-nước.
- Trong cao huyết áp động mạch, nếu việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó gây mất muối-nước (đặc biệt ở bệnh nhân đã hoặc đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, hoặc theo chế độ ăn kiêng không có muối, hoặc ở bệnh nhân chạy thận), cần phải: hoặc ngưng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển, và sau đó có thể dùng trở lại thuốc lợi tiểu hạ kali huyết nếu cần thiết, hoặc dùng liều ban đầu thấp thuốc ức chế men chuyển và tăng liều từ từ.
- Ở bệnh nhân suy tim sung huyết được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, bắt đầu bằng liều rất thấp thuốc ức chế men chuyển, có thể sau khi đã giảm liều thuốc lợi tiểu hạ kali huyết dùng phối hợp.



Trong mọi trường hợp, cần theo dõi chức năng thận (creatinine huyết) trong các tuần lễ đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

- Thuốc kháng viêm không stéroide: giảm tác dụng hạ huyết áp (do thuốc kháng viêm không stéroide gây ức chế các prostaglandine có tác dụng giãn mạch và phenylbutazone gây giữ muối-nước).
- Thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine (ba vòng), thuốc an thần kinh : tăng tác dụng hạ huyết áp và nguy cơ hạ huyết áp thể đứng (hiệp đồng tác dụng).
- Corticoide, tétracosactide : giảm tác dụng hạ huyết áp (do corticoide gây giữ muối-nước).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

- Nhức đầu, suy nhược, cảm giác chóng mặt, rối loạn tính khí và/hoặc rối loạn giấc ngủ, vọp bẻ.
- Hạ huyết áp theo tư thế hoặc không (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).
- Phát ban ngoài da.
- Đau bao tử, chán ăn, buồn nôn, đau bụng, thay đổi vị giác.
- Ho khan được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Ho có tính chất dai dẳng và sẽ khỏi khi ngưng điều trị. Nguyên nhân do thuốc phải được xét đến khi có những triệu chứng trên.
- Ngoại lệ : phù mạch (phù Quincke) : xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng.

Về phương diện sinh học :

- Tăng vừa phải urê và creatinine huyết tương, hồi phục khi ngưng điều trị. Việc tăng này thường gặp hơn ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận, cao huyết áp được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, bệnh nhân suy thận. Trường hợp bị bệnh cầu thận, dùng thuốc ức chế men chuyển có thể gây protéine niệu.
- Tăng kali huyết, thường là thoáng qua.
- Thiếu máu (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) được ghi nhận khi dùng thuốc ức chế men chuyển trên những cơ địa đặc biệt (như ghép thận, lọc máu).

Trong trường hợp xảy ra các tác dụng không mong muốn sau đây, cần thông báo ngay cho bác sỹ hoặc đến ngay phòng cấp cứu gần nhất:

- Sưng phồng ở môi, mặt, miệng, lưỡi hoặc họng.
- Xuất hiện những nốt màu tím ở mặt trước tay, chân và hoặc xung quanh cổ và tai (tình trạng hiếm gặp được biết đến như là hội chứng Stevens-Johnson).
- Nhịp tim nhanh bất thường
- Hội chứng rộp da, ngứa ngoài da, ngứa và dị ứng

Các tác dụng không mong muốn hiếm khi xảy ra nhưng có thể trở nên nghiêm trọng.

Thông báo cho bác sỹ các tác dụng không mong muốn xảy ra khi dùng thuốc.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Uống 1 viên mỗi ngày, uống vào buổi sáng trước khi ăn.

Thời gian điều trị phải tuân thủ theo chỉ định của bác sỹ.

QUÁ LIỀU

Thường xảy ra nhất khi bị quá liều là tụt huyết áp.

Khi huyết áp tụt nhiều, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm, đầu ở thấp, và truyền tĩnh mạch dung dịch đẳng trương NaCl hay bằng bất cứ phương tiện nào khác để làm tăng thể tích máu lưu chuyển.

Perindoprilate, dạng có hoạt tính của perindopril, có thể thẩm tách được

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C. ĐỂ NGOÀI TẦM TAY TRẺ EM.

HẠN DÙNG: 24 tháng, kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng

ĐÓNG GÓI: Hộp 30 viên (3 vỉ x 10 viên)

NHÀ SẢN XUẤT: CADILA HEALTHCARE LIMITED

Địa chỉ: Kundaim Industrial Estate, Ponda, Goa 403 401, INDIA

TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

