

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

RX Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

NADYSYL 5

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
- *Để xa tầm tay trẻ em.*

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất: Perindopril arginin 5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, maltodextrin, natri starch glycolat, magnesi stearat, colloidal silicon dioxyd, hypromellose 606, macrogol 6000, bột talc, titan dioxyd, lake pea green.

2. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén tròn, hai mặt khum tròn, bao phim màu xanh.

3. CHỈ ĐỊNH:

Tăng huyết áp: điều trị tăng huyết áp.

Suy tim: điều trị triệu chứng suy tim.

Bệnh mạch vành ổn định: giảm nguy cơ biến cố trên tim ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và/ hoặc tái thông mạch máu.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng: Liều dùng nên được cá nhân hóa theo từng bệnh nhân và đáp ứng huyết áp.

Tăng huyết áp

Perindopril arginin có thể được dùng đơn trị hoặc kết hợp với các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Liều khởi đầu: 5 mg x 1 lần/ ngày vào buổi sáng.

Ở bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron hoạt động mạnh (đặc biệt tăng huyết áp do hẹp động mạch thận, giảm muối và/ hoặc suy giảm thể tích, mất bù tim hoặc tăng huyết áp nặng) có thể bị hạ huyết áp quá mức khi dùng liều ban đầu. Liều khởi đầu 2,5 mg x 1 lần/ ngày được khuyến cáo ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế.

Có thể tăng liều lên 10 mg x 1 lần/ ngày sau một tháng điều trị.

Triệu chứng hạ huyết áp có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị bằng perindopril arginin; điều này dễ xảy ra hơn ở bệnh nhân người đang được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu. Do đó, nên thận trọng ở những bệnh nhân có thể suy giảm thể tích và/ hoặc cạn kiệt điện giải. Nếu có thể, nên ngưng thuốc lợi tiểu 2-3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng perindopril arginin.

Ở những bệnh nhân cao huyết áp không thể ngừng thuốc lợi tiểu, nên bắt đầu điều trị bằng perindopril arginin với liều 2,5 mg. Nên theo dõi chức năng thận và kali máu. Liều perindopril arginin sau đó nên được điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp. Nếu cần thiết, có thể tiếp tục dùng thuốc lợi tiểu.

Ở bệnh nhân cao tuổi, nên bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg, có thể tăng dần đến 5 mg sau đó một tháng, sau đó đến 10 mg nếu cần tùy theo chức năng thận.

Suy tim

Perindopril arginin thường được kết hợp với thuốc lợi tiểu không tiết kiệm kali và/ hoặc digoxin và/ hoặc thuốc chẹn beta, sử dụng dưới sự giám sát y tế chặt chẽ với liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg vào buổi sáng. Liều này có thể tăng sau 2 tuần đến 5 mg x 1 lần/ ngày nếu dung nạp được. Điều chỉnh liều nên dựa trên phản ứng lâm sàng của từng bệnh nhân.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Ở những bệnh nhân suy tim nặng và những bệnh nhân có nguy cơ cao (bệnh nhân bị suy thận và có xu hướng rối loạn điện giải, bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu và/ hoặc điều trị bằng thuốc làm giãn mạch), nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát cẩn thận. Bệnh nhân có nguy cơ cao bị hạ huyết áp, ví dụ: bệnh nhân mất dịch có hoặc không có hạ natri máu, bệnh nhân bị giảm thể tích máu hoặc bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu mạnh, nên khắc phục những tình trạng này trước khi điều trị bằng perindopril arginin. Huyết áp, chức năng thận và kali máu nên được theo dõi chặt chẽ, cả trước và trong khi điều trị bằng perindopril arginin.

Bệnh mạch vành ổn định

Liều khởi đầu: 5 mg x 1 lần/ ngày trong 2 tuần, sau đó tăng lên 10 mg x 1 lần/ ngày, tùy vào chức năng thận và với điều kiện là liều 5 mg được dung nạp tốt.

Bệnh nhân cao tuổi: 2,5 mg x 1 lần/ ngày trong 1 tuần, sau đó 5 mg x 1 lần/ ngày vào tuần tiếp theo, trước khi tăng liều lên đến 10 mg x 1 lần/ ngày tùy chức năng thận.

Chỉ nên tăng liều nếu liều thấp hơn trước đó được dung nạp tốt.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận phải dựa trên độ thanh thải creatinin như sau:

Bảng 1: Điều chỉnh liều ở người suy thận

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

* Độ thanh thải thẩm tách của perindoprilat là 70 ml/ phút.

Đối với bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo, nên dùng thuốc sau khi thẩm tách.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của perindopril ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Do đó, không khuyến khích sử dụng thuốc này cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Perindopril arginin được khuyến cáo dùng một lần mỗi ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với perindopril arginin, với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc với bất kỳ chất ức chế ACE nào khác;
- Tiền sử phù mạch liên quan đến việc điều trị bằng thuốc ức chế ACE trước đó;
- Phù mạch di truyền hoặc vô căn;
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ;
- Dùng đồng thời perindopril arginin với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/ phút/ } 1,73 \text{ m}^2$);
- Dùng đồng thời với sacubitril/ valsartan;
- Các phương pháp điều trị ngoài cơ thể dẫn đến việc máu tiếp xúc với bề mặt tích điện âm.
- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một bên thận hoạt động đơn lẻ.

ph

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Bệnh mạch vành ổn định

Nếu một cơn đau thắt ngực không ổn định (lớn hoặc không) xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị bằng perindopril, nên đánh giá cẩn thận lợi ích/ nguy cơ trước khi tiếp tục điều trị.

Hạ huyết áp

Thuốc ức chế men chuyển có thể làm hạ huyết áp. Triệu chứng hạ huyết áp hiếm khi gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng và nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm thể tích, ví dụ: điều trị bằng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn uống hạn chế muối, lọc máu, tiêu chảy hoặc nôn mửa, hoặc tăng huyết áp nặng phụ thuộc renin. Ở bệnh nhân suy tim, có hoặc không kèm theo suy thận, đã quan sát thấy có triệu chứng hạ huyết áp. Điều này rất có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy tim mức độ nặng hơn, phản ánh bằng việc sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai, hạ natri máu hoặc suy thận. Ở những bệnh nhân có nhiều nguy cơ gặp phải triệu chứng hạ huyết áp, nên theo dõi chặt chẽ việc bắt đầu điều trị và điều chỉnh liều. Tương tự nên cân nhắc cho bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não huyết áp giảm quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu xảy ra hạ huyết áp, đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nếu cần thiết truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/ ml (0,9%). Phản ứng hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định với liều cao hơn, liều có thể được dùng thường xuyên mà không gặp khó khăn khi huyết áp đã tăng sau khi tăng thể tích.

Ở một số bệnh nhân suy tim sung huyết có huyết áp bình thường hoặc thấp, hạ huyết áp toàn thân có thể xảy ra khi dùng perindopril arginin.

Tác dụng này được dự đoán trước và thường không phải là lý do để ngừng điều trị. Nếu có triệu chứng hạ huyết áp, có thể giảm liều hoặc ngừng perindopril arginin.

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

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển khác, nên dùng thận trọng perindopril arginin cho bệnh nhân hẹp van hai lá và tắc nghẽn đường ra của thất trái như hẹp eo động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Suy thận

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/ phút), nên điều chỉnh liều perindopril ban đầu theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân và sau đó theo dõi đáp ứng của bệnh nhân. Theo dõi định kỳ kali máu và creatinin ở những bệnh nhân này.

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

Ở một số bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên, người đã điều trị với thuốc ức chế men chuyển, đã quan sát thấy tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường hồi phục khi ngừng điều trị. Đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, nếu xảy ra tăng huyết áp thứ phát do hẹp động mạch thận thì làm tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận. Nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế chặt chẽ với liều thấp và chuẩn độ liều cẩn thận ở những bệnh nhân này. Vì điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố góp phần vào việc nói trên, nên ngừng dùng thuốc lợi tiểu và theo dõi chức năng thận trong tuần đầu điều trị với perindopril arginin.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh mạch thận từ trước không rõ ràng, tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường nhỏ và thoáng qua, đặc biệt khi perindopril arginin được dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Điều này dễ xảy ra hơn ở những bệnh nhân bị suy thận từ trước, giảm liều và/ hoặc phải ngừng thuốc lợi tiểu và/ hoặc perindopril arginin.

Bệnh nhân chạy thận nhân tạo

Phản ứng phản vệ ở những bệnh nhân được lọc máu bằng màng high flux và được điều trị đồng thời với một chất ức chế ACE. Ở những bệnh nhân này, nên cân nhắc dùng một loại màng thẩm tách khác hoặc nhóm thuốc hạ huyết áp khác.

ph

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Ghép thận

Không có kinh nghiệm về việc dùng perindopril arginin ở bệnh nhân mới ghép thận.

Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận

Khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một bên thận hoạt động đơn lẻ được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận. Điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể là một yếu tố góp phần. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với những thay đổi nhỏ về creatinin máu ngay cả ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên.

Quá mẫn/ Phù mạch

Phù mạch ở mắt, tứ chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/ hoặc thanh quản hiếm khi gặp ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, bao gồm perindopril arginin. Điều này có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong khi điều trị.

Trong trường hợp này, nên ngừng perindopril arginin ngay lập tức và theo dõi cho đến khi hết hoàn toàn các triệu chứng. Trong trường hợp chỉ sưng ở mắt và môi, tình trạng này thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin rất hữu ích trong việc làm giảm các triệu chứng.

Phù thanh quản có thể gây tử vong, do có khả năng gây tắc nghẽn đường thở, nên điều trị khẩn cấp kịp thời bao gồm dùng adrenalin và/ hoặc duy trì khai thông đường thở. Theo dõi điều trị và giám sát bệnh nhân chặt chẽ, duy trì cho đến khi khỏi hoàn toàn các triệu chứng.

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

Phù mạch ở ruột hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Bệnh nhân xuất hiện đau bụng (có hoặc không buồn nôn hoặc nôn); một số trường hợp không có phù mạch mắt và mức C-1 esterase trước đó bình thường. Phù mạch ở ruột được chẩn đoán bằng chụp CT bụng, hoặc siêu âm hoặc khi phẫu thuật, các triệu chứng sẽ khỏi sau khi ngừng thuốc ức chế men chuyển.

Chống chỉ định kết hợp perindopril với sacubitril/ valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu sacubitril/ valsartan cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng perindopril. Nếu ngừng điều trị bằng sacubitril/ valsartan, điều trị bằng perindopril không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/ valsartan. Dùng đồng thời các chất ức chế NEP khác (ví dụ: racecadotril) và thuốc ức chế ACE cũng có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Do đó, cần đánh giá cẩn thận lợi ích/ nguy cơ trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế NEP (ví dụ: racecadotril) ở những bệnh nhân đang điều trị với perindopril.

Dùng đồng thời các chất ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Dùng đồng thời với thuốc ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể tăng nguy cơ phù mạch (ví dụ: sưng đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không kèm suy hô hấp).

Phản ứng phản vệ trong quá trình gạn lọc lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)

Đã có phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình gạn lọc lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) với dextran sulfat nhưng hiếm. Tránh phản ứng này bằng cách ngưng tạm thời chất ức chế ACE trước mỗi lần gạn lọc.

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình điều trị giải mẫn cảm (ví dụ: nọc độc côn trùng có cánh màng) đã xuất hiện những phản ứng phản vệ. Tránh những phản ứng này bằng cách ngưng thuốc ức chế men chuyển tạm thời, nhưng những phản ứng này xuất hiện trở lại khi vô tình gặp lại các tác nhân gây mẫn cảm.

Suy gan

Hiếm khi thuốc ức chế men chuyển có liên quan đến hội chứng bắt đầu bằng vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử gan bạo phát và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được biết rõ. Người bệnh đang dùng thuốc ức chế men chuyển mà bị vàng da hoặc tăng men gan rõ rệt thì nên ngừng dùng thuốc ức chế men chuyển ACE và theo dõi y tế thích hợp.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

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 báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố gây biến chứng khác, hiếm khi xảy ra giảm bạch cầu.

Nên thận trọng khi dùng perindopril ở những bệnh nhân bị bệnh mạch máu dạng tự miễn, điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, allopurinol hoặc procainamid, hoặc sự kết hợp của các yếu tố gây biến chứng này, đặc biệt nếu có suy thận trước đó. Một số bệnh nhân này bị nhiễm trùng nghiêm trọng hơn, trong một số trường hợp không đáp ứng điều trị với kháng sinh mạnh. Nếu dùng perindopril cho những bệnh nhân này, cần theo dõi định kỳ bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân để báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào (ví dụ: đau họng, sốt).

Chứng tộc

Thuốc ức chế men chuyển gây ra tỷ lệ phù mạch ở bệnh nhân da màu cao hơn so với bệnh nhân các chủng tộc khác. Cũng như các chất ức chế ACE khác, perindopril có thể kém hiệu quả hơn trong việc hạ huyết áp ở người da màu, có thể do tỷ lệ renin thấp ở chủng tộc này.

Ho

Ho đã được báo cáo khi dùng các chất ức chế ACE. Đặc điểm: ho không có đờm, dai dẳng và hết khi ngừng điều trị. Ho do ức chế men chuyển nên được coi là một phần của chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/ Gây mê

Ở bệnh nhân trải qua đại phẫu hoặc gây mê có dùng thuốc gây hạ huyết áp, nên ngừng điều trị một ngày trước khi phẫu thuật. Nếu hạ huyết áp xảy ra do nguyên nhân này, có thể được điều chỉnh bằng nâng thể tích.

Tăng kali máu

Tăng kali máu đã được báo cáo ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, bao gồm perindopril. Các yếu tố nguy cơ làm tăng kali máu bao gồm: suy thận, tuổi tác (> 70 tuổi), đái tháo đường, các biến cố xen kẽ, đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hóa và dùng đồng thời thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (ví dụ: spironolacton, eplerenon, triamteren, hoặc amilorid), bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali; hoặc đang dùng các loại thuốc khác liên quan đến tăng kali máu (ví dụ: heparin, co-trimoxazol còn được gọi là trimethoprim/ sulfamethoxazol).

Dùng các chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali đặc biệt ở bệnh nhân bị suy thận có thể dẫn đến tăng đáng kể kali máu. Tăng kali máu có thể gây ra rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Nếu việc dùng đồng thời các tác nhân nêu trên được cho rằng phù hợp, nên dùng thận trọng perindopril và theo dõi thường xuyên kali máu.

Bệnh nhân đái tháo đường

Ở bệnh nhân đái tháo đường dùng thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin, nên theo dõi chặt chẽ việc kiểm soát đường huyết trong tháng đầu tiên điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

Lithi

Thường không khuyến cáo kết hợp lithi và perindopril.

Thuốc tiết kiệm kali, chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali

Sự kết hợp giữa perindopril và thuốc tiết kiệm kali, chất bổ sung kali hoặc sản phẩm thay thế muối chứa kali thường không được khuyến khích.

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

Dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp quá mức, tăng kali máu và suy thận (kể cả suy thận cấp). Phong tỏa kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren do đó không được khuyến cáo. Nếu cần thiết phải điều trị phong tỏa kép, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ và theo dõi chặt chẽ thường

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận.

Tăng aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân tăng aldosteron nguyên phát nói chung sẽ không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp có tác dụng ức chế của hệ renin-angiotensin. Vì vậy, dùng thuốc này không được khuyến khích.

Liên quan tá dược lactose

Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hay rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng thuốc này do thành phần thuốc có chứa lactose.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Chất ức chế men chuyển không được khuyến dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chống chỉ định dùng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Bằng về nguy cơ gây quái thai khi dùng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ nguy cơ này. Trừ khi thật cần thiết, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các phương pháp điều trị tăng huyết áp thay thế an toàn hơn. Khi có thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và chuyển sang thuốc điều trị thay thế thích hợp.

Dùng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng giữa thai kỳ đã được ghi nhận là gây độc ở người (suy thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu đã dùng chất ức chế ACE từ 3 tháng giữa thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh mà mẹ đã dùng thuốc ức chế men chuyển cần được theo dõi chặt chẽ về hạ huyết áp.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Không có thông tin về việc sử dụng perindopril arginin trong thời kỳ cho con bú, perindopril arginin không được khuyến nghị và nên dùng các phương pháp điều trị thay thế an toàn hơn trong thời gian cho con bú, đặc biệt đối với trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Perindopril arginin không ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lái xe, vận hành máy móc nhưng phản ứng từng cá nhân liên quan đến hạ huyết áp quá mức có thể xảy ra ở một số bệnh nhân, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc kết hợp với thuốc hạ huyết áp. Do đó, khả năng lái xe, vận hành máy móc có thể bị suy giảm.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Thuốc gây tăng kali máu

Một số loại hoặc nhóm thuốc điều trị có thể làm tăng kali máu: aliskiren, muối kali, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II, các NSAID, các heparin, thuốc ức chế miễn dịch như cyclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim. Kết hợp với những thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali máu.

Chống chỉ định dùng chung:

Aliskiren: Ở bệnh nhân tiểu đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali máu, chức năng thận xấu đi và bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong tăng lên.

Các phương pháp điều trị ngoài cơ thể: Các phương pháp điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm như thẩm tách hoặc lọc máu với các màng high-flux (ví dụ: màng polyacrylonitril) và phân tách lipoprotein tỷ trọng thấp với dextran sulfat do tăng nguy cơ phản ứng phản vệ nghiêm trọng. Nếu cần điều trị bằng các phương pháp ngoài cơ thể, nên cân nhắc dùng một loại màng thẩm tách khác hoặc một thuốc hạ huyết áp khác.

ph

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Sacubitril/ Valsartan: Dùng đồng thời perindopril với sacubitril/ valsartan bị chống chỉ định là do ức chế đồng thời neprilysin và ACE có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu dùng sacubitril/ valsartan cho đến 36 giờ sau khi uống liều cuối cùng perindopril. Không được bắt đầu dùng perindopril cho đến 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/ valsartan.

Không khuyến cáo dùng chung:

Aliskiren: Ở những bệnh nhân trừ bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận, nguy cơ tăng kali máu, chức năng thận xấu đi và tỷ lệ mắc và tử vong do tim mạch gia tăng.

Điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin: Ở bệnh nhân bị bệnh xơ vữa động mạch, suy tim hoặc đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích, dùng đồng thời các chất ức chế men chuyển với thuốc chặn thụ thể angiotensin liên quan đến tần suất cao hơn các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp quá mức, ngất, tăng kali máu và suy thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc dùng một tác nhân tác động đơn lẻ lên RAAS. Nên hạn chế dùng chung 2 tác nhân này kèm theo theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.

Estramustin: Nguy cơ gia tăng các tác dụng phụ như phù thần kinh mạch (phù mạch).

Co-trimoxazol (trimethoprim/ sulfamethoxazol): Bệnh nhân dùng đồng thời co-trimoxazol (trimethoprim/ sulfamethoxazol) có thể bị tăng nguy cơ tăng kali máu.

Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (ví dụ: triamteren, amilorid...), muối kali: Tăng kali máu (có khả năng gây tử vong), đặc biệt khi kết hợp với suy thận (tác dụng phụ tăng kali máu). Không khuyến cáo kết hợp perindopril với các thuốc nêu trên. Tuy nhiên nếu phải dùng chung, nên dùng thận trọng và thường xuyên theo dõi kali máu.

Lithi: Sự gia tăng có hồi phục nồng độ lithi trong máu và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế men chuyển. Không khuyến cáo dùng perindopril với lithi, nhưng nếu cần thiết phải dùng chung, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong máu.

Dùng chung đòi hỏi lưu ý đặc biệt:

Thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết đường uống): Dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết đường uống) có thể gây tăng tác dụng hạ đường huyết với nguy cơ hạ đường huyết quá mức. Hiện tượng này có nhiều khả năng xảy ra trong những tuần đầu điều trị kết hợp và ở những bệnh nhân đái tháo đường kèm suy thận.

Baclofen: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp. Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều lượng thuốc hạ huyết áp nếu cần.

Thuốc lợi tiểu không tiết kiệm kali: Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, và đặc biệt là những người bị suy giảm thể tích và/ hoặc muối, có thể bị hạ huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Tác dụng hạ huyết áp có thể bị giảm khi ngừng thuốc lợi tiểu, tăng thể tích hoặc lượng muối đưa vào cơ thể trước khi bắt đầu điều trị với mức độ thấp và tăng liều của perindopril.

Trong tăng huyết áp động mạch, khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó có thể gây ra tình trạng giảm muối/ thể tích, thì thuốc lợi tiểu phải được ngưng trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển, sau đó có thể dùng lại thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoặc thuốc ức chế men chuyển phải được bắt đầu với liều lượng thấp và tăng dần.

Trong suy tim sung huyết được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển nên được bắt đầu với liều rất thấp, sau đó có thể giảm liều của thuốc lợi tiểu không tiết kiệm kali liên quan.

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

Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (eplerenon, spironolacton): Với eplerenon hoặc spironolacton ở liều 12,5-50 mg/ ngày và với liều thấp của chất ức chế ACE: Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu < 40% và trước đó đã được điều trị bằng thuốc ức chế ACEI và thuốc lợi tiểu quai, nguy cơ tăng kali máu, có thể tử vong, đặc biệt trong trường

ph

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

hợp không tuân thủ khuyến cáo kê đơn về sự kết hợp này. Trước khi bắt đầu phối hợp, kiểm tra xem có tăng kali máu và suy thận hay không.

Theo dõi chặt chẽ kali máu và creatinin máu trong tháng đầu điều trị, mỗi tuần một lần khi bắt đầu và mỗi tháng sau đó.

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm aspirin ≥ 3 g/ ngày: Dùng thuốc ức chế men chuyển đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (acid acetylsalicylic ở liều chống viêm, chất ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc), việc giảm tác dụng chống tăng huyết áp có thể xảy ra. Dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và NSAIDs có thể làm tăng nguy cơ suy thận, bao gồm suy thận cấp, và tăng kali máu, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận trước đó. Nên thận trọng khi kết hợp, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên uống đủ nước, theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu dùng chung, và định kỳ sau đó.

Racecadotril: Thuốc ức chế men chuyển (ví dụ: perindopril) là nguyên nhân gây phù mạch. Nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với racecadotril (thuốc chống tiêu chảy cấp).

Chất ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus): Bệnh nhân dùng đồng thời chất ức chế mTOR có thể tăng nguy cơ phù mạch.

Dùng chung với 1 số lưu ý:

Thuốc chống tăng huyết áp và thuốc giãn mạch: Dùng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của perindopril. Dùng đồng thời với nitroglycerin và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác, có thể làm giảm huyết áp hơn nữa.

Các gliptin (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Tăng nguy cơ phù mạch do các gliptin làm giảm hoạt tính của dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng/ Thuốc chống loạn thần/ Thuốc gây mê: Dùng đồng thời một số thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần với chất ức chế ACE có thể làm hạ huyết áp quá mức.

Thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm: Thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển.

Vàng: Phản ứng nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn mửa và hạ huyết áp) đã được báo cáo hiếm gặp khi bệnh nhân đang điều trị bằng vàng tiêm (natri aurothiomalat) và điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển bao gồm perindopril.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp của perindopril là: chóng mặt, nhức đầu, dị cảm, chóng mặt, rối loạn thị giác, ù tai, hạ huyết áp, ho, khó thở, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, rối loạn vị giác, khó tiêu, buồn nôn, nôn, ngứa, phát ban, chuột rút cơ và suy nhược.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Hệ thần kinh: chóng mặt, nhức đầu, dị cảm, chóng mặt.

Mắt: rối loạn thị giác.

Rối loạn tai và mê đạo: ù tai.

Rối loạn mạch máu: hạ huyết áp quá mức.

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất: ho, khó thở.

Rối loạn hệ tiêu hóa: đau bụng, táo bón, tiêu chảy, rối loạn vị giác, khó tiêu, buồn nôn, nôn.

Rối loạn da và mô dưới da: ngứa, phát ban.

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết: chuột rút cơ.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: suy nhược cơ thể.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

Máu và hệ bạch huyết: tăng bạch cầu ưa eosin.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: hạ đường huyết, tăng kali máu có hồi phục khi ngưng thuốc, hạ tri máu.

Rối loạn tâm thần: rối loạn tâm trạng, rối loạn giấc ngủ.

ph

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Hệ thần kinh: ngủ gà, ngất.

Rối loạn trên tim: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Rối loạn mạch máu: viêm mạch.

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất: co thắt phế quản.

Rối loạn hệ tiêu hóa: khô miệng.

Rối loạn da và mô dưới da: phù mắt, tứ chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/ hoặc thanh quản, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, bong nước pemphigoid, tăng tiết mồ hôi.

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết: đau khớp, đau cơ.

Rối loạn thận và tiết niệu: suy thận.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: rối loạn cương dương.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: đau ngực, khó chịu, phù ngoại vi, sốt.

Các xét nghiệm cận lâm sàng: tăng urê máu, tăng creatinin máu.

Hiếm gặp, $1/10\ 000 \leq ADR < 1/1000$

Rối loạn da và mô dưới da: làm nặng thêm bệnh vẩy nến.

Các xét nghiệm cận lâm sàng: tăng bilirubin máu, tăng men gan.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10\ 000$

Máu và hệ bạch huyết: mất bạch cầu hạt hoặc giảm bạch cầu, giảm hemoglobin và giảm hematocrit, giảm bạch cầu/ giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu tán huyết ở bệnh nhân thiếu G6PD bẩm sinh, giảm tiểu cầu.

Hệ thần kinh: lú lẫn.

Rối loạn trên tim: đau thắt ngực, loạn nhịp, nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân có nguy cơ cao sau khi hạ huyết áp quá mức.

Rối loạn mạch máu: đột quỵ ở bệnh nhân có nguy cơ cao sau khi hạ huyết áp quá mức.

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất: viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin, viêm mũi.

Rối loạn hệ tiêu hóa: viêm tụy.

Rối loạn gan mật: viêm gan hủy tế bào hoặc viêm gan ứ mật.

Rối loạn da và mô dưới da: hồng ban đa dạng.

Rối loạn thận và tiết niệu: suy thận cấp.

Không biết tần số.

Rối loạn mạch máu: hiện tượng Raynaud.

Chấn thương, nhiễm độc và các biến chứng: té ngã.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Dữ liệu có sẵn về quá liều ở người hạn chế. Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế ACE có thể bao gồm hạ huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, giảm thông khí, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo lắng và ho khan.

Điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/ ml (0,9%). Nếu có thể, điều trị bằng truyền angiotensin II và/ hoặc catecholamin tiêm tĩnh mạch cũng có thể được xem xét. Perindopril có thể bị loại bỏ khỏi tuần hoàn chung bởi thẩm tách máu. Điều trị bằng máy tạo nhịp tim được chỉ định cho nhịp tim chậm kháng trị. Các sinh hiệu, chất điện giải, nồng độ creatinin nên được tiếp tục theo dõi.

12. VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Mã ATC: C09AA04

Dược lý và cơ chế tác động

Perindopril là một thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, tác dụng thông qua hoạt tính của chất chuyển hóa perindoprilat. Enzym chuyển đổi này (ACE: Angiotensin Converting Enzyme) là một protease (exopeptidase) chuyển angiotensin I thành angiotensin II là một chất co mạch mạnh và thúc đẩy tế bào cơ trơn mạch máu và cơ tim tăng trưởng, đồng thời

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

ACE gây giáng hóa bradykinin là một chất làm giãn mạch. Ức chế ACE làm giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (do ức chế hồi tác âm đến giải phóng renin) và dẫn đến giảm tiết aldosteron, nên làm giảm giữ natri và tăng giữ kali trong cơ thể. Do ACE làm bất hoạt bradykinin, ức chế ACE cũng dẫn đến tăng hoạt tính của hệ thống Kallikrein-Kinin tại chỗ và trong tuần hoàn và như vậy cũng hoạt hóa hệ thống prostaglandin. Cơ chế này cũng góp phần làm giảm huyết áp của các thuốc ức chế ACE, đồng thời một phần gây ra phản ứng phụ như ho.

Ở người tăng huyết áp, perindopril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản ngoại vi toàn thân, do đó lưu lượng máu ngoại vi tăng mà không tác động đến tần số tim. Thuốc thường gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Hạ huyết áp thể đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay xảy ra ở người giảm natri máu hoặc giảm thể tích máu. Huyết áp trở lại bình thường trong vòng 1 tháng và vẫn ổn định không vượt quá tác dụng điều trị khi điều trị lâu dài. Ngừng điều trị không gây hiện tượng dội ngược. Tác dụng được duy trì suốt 24 giờ khi uống liều 1 lần. Giãn mạch và phục hồi tính đàn hồi của động mạch lớn đã được khẳng định kèm theo giảm phì đại thất trái.

Dùng thêm thuốc lợi tiểu sẽ tăng tối đa tác dụng hạ áp.

Ở người suy tim sung huyết, perindopril làm giảm phì đại thất trái và tình trạng thừa collagen dưới nội tâm mạc, phục hồi đặc tính isoenzym của myosin và giảm sự xuất hiện loạn nhịp tái tưới máu. Perindopril giảm tải cho tim (cả tiền và hậu tải). Perindopril làm giảm áp lực đổ đầy thất phải và trái, giảm sức kháng ngoại biên toàn thân, giảm nhẹ tần số tim, tăng cung lượng tim. Với liều được khuyến cáo, huyết áp không thay đổi rõ khi dùng liều đầu tiên cũng như lâu dài. Điều trị thuốc dài hạn không làm thay đổi chức năng thận hoặc kali máu. Thuốc không làm thay đổi dung nạp glucose, nồng độ acid uric hoặc cholesterol trong máu.

Ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định) chưa có dấu hiệu lâm sàng của suy tim, thử nghiệm lâm sàng cho thấy sử dụng perindopril làm giảm được nguy cơ gặp các biến cố tim mạch trên các bệnh nhân này.

Đặc tính dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, perindopril được hấp thu nhanh (đạt nồng độ đỉnh trong 1 giờ) và chuyển hóa mạnh, chủ yếu ở gan thành perindoprilat có hoạt tính và một số chất chuyển hóa khác không có hoạt tính bao gồm các glucuronid (sinh khả dụng: 65 - 70%). Nồng độ đỉnh perindoprilat trong huyết tương đạt được sau 3 - 4 giờ. Thức ăn làm giảm sự biến đổi sinh học thành perindoprilat và do đó giảm sinh khả dụng, vì vậy phải uống thuốc một lần vào buổi sáng trước khi ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố của perindoprilat tự do xấp xỉ 0,2 lít/kg. Perindoprilat gắn ít vào protein (perindoprilat gắn vào enzym chuyển đổi angiotensin dưới 30%) nhưng phụ thuộc vào nồng độ.

Chuyển hóa: Perindopril chuyển hóa mạnh, chủ yếu ở gan thành perindoprilat có hoạt tính và một số chất chuyển hóa khác không có hoạt tính bao gồm các glucuronid (sinh khả dụng: 65 - 70%). Nửa đời thải trừ của perindopril trong huyết tương là 1 giờ. Khoảng 20% được biến đổi sinh học thành perindoprilat.

Thải trừ: Perindoprilat được thải trừ trong nước tiểu và thời gian bán thải phần thuốc tự do vào khoảng 3 - 5 giờ. Sự phân ly perindoprilat gắn với enzym chuyển đổi angiotensin tạo ra thời gian bán thải "hiệu dụng" là 25 giờ để đạt được trạng thái ổn định trong 4 ngày. Không thấy hiện tượng tích lũy perindopril sau khi dùng liều lặp lại.

Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Ở người cao tuổi, người suy tim sung huyết và người bệnh suy thận, perindoprilat thải trừ giảm hơn. Việc chỉnh liều cần dựa vào độ thanh thải creatinin. Độ thanh thải thẩm phân của perindoprilat là 70 ml/phút. Dược động học của perindopril thay đổi ở người bị xơ gan, thanh thải thuốc mẹ ở gan bị giảm một nửa. Tuy vậy, lượng perindoprilat tạo thành không giảm, và do đó không cần phải điều chỉnh liều.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

13. ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT, QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 2 vỉ x 7 viên; Hộp 4 vỉ x 7 viên; Hộp 8 vỉ x 7 viên.

Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 6 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên.

Hộp 1 chai 30 viên; Hộp 1 chai 50 viên; Hộp 1 chai 100 viên.

14. HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 2/9

ĐT: (028) 37422636 FAX: 84.28.37422635

930C4, đường C, khu công nghiệp Cát Lái, cụm 2, phường Thạnh Mỹ Lợi, quận 2, TP. Hồ Chí Minh.

Ngày 14 tháng 12 năm 2020

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC

CÔNG TY
CỔ PHẦN
DƯỢC PHẨM

2/9

Phạm Thiện Thuận