



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

AMNATPRO 5/1.25

Viên nén bao phim

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất: Perindopril arginine 5 mg, indapamide 1,25 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, maltodextrin, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, sodium starch glycolate, opadry AMB.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim (viên nén dài, bao phim màu trắng đến trắng ngà, hai mặt trơn).

CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định trong điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn. Thuốc được dùng cho các bệnh nhân có huyết áp chưa được kiểm soát đầy đủ với đơn trị liệu bằng perindopril.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Uống 1 viên mỗi ngày, liều duy nhất tốt nhất là uống vào buổi sáng trước bữa ăn.

Nếu có thể nên chuẩn liều cho từng cá nhân. Nên sử dụng viên perindopril arginine/indapamide 5 mg / 1,25 mg khi huyết áp chưa được kiểm soát đầy đủ bởi viên perindopril arginine/indapamide 2,5 mg / 0,625 mg (nếu có). Khi thích hợp về mặt lâm sàng, có thể cân nhắc thay trực tiếp từ đơn trị liệu sang dạng viên perindopril arginine/indapamide 5 mg / 1,25mg.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (xem phần cảnh báo)

Nên bắt đầu điều trị sau khi xem xét sự đáp ứng về huyết áp và chức năng thận.

Suy thận (xem phần cảnh báo)

Trong trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml / phút), chống chỉ định điều trị.

Ở các bệnh nhân bị suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30-60 ml / phút), nên bắt đầu điều trị với liều lượng thích hợp của sự kết hợp tự do.

Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 60 ml / phút, không cần điều chỉnh liều.

Cần theo dõi định kỳ creatinine và kali như thường quy.

Suy gan

Trong suy gan nặng, chống chỉ định điều trị.

Ở những bệnh nhân bị suy gan vừa phải, không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc này khi dùng cho trẻ em chưa được thiết lập. Chưa có dữ liệu.

Không nên sử dụng thuốc này ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Cách dùng: Thuốc dùng qua đường uống.



CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Liên quan đến perindopril:

- Quá mẫn cảm với perindopril hoặc với bất kỳ thuốc ức chế men chuyển nào khác.
- Tiền sử phù mạch (phù Quincke) liên quan đến liệu pháp ức chế men chuyển trước đó.
- Phù mạch di truyền / vô căn.
- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.
- Dùng kết hợp với thuốc có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR <60 ml / phút / 1,73 m²).
- Dùng kết hợp với sacubitril / valsartan.
- Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc máu với các bề mặt tích điện âm (xem tương tác thuốc).
- Hẹp động mạch thận hai bên nặng hoặc hẹp động mạch đến một thận hoạt động duy nhất.

Liên quan đến indapamide:

- Quá mẫn cảm với indapamide hoặc với bất cứ sulfonamid nào khác.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml / phút).
- Bệnh não do gan.
- Suy gan nặng.
- Hạ kali máu.
- Theo nguyên tắc chung, thuốc này không phù hợp khi kết hợp với các thuốc không chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh.
- Thời kỳ cho con bú.

Liên quan đến thuốc kết hợp này:

- Quá mẫn cảm với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Do chưa có đủ kinh nghiệm điều trị, không nên sử dụng thuốc kết hợp này trong:
 - + Bệnh nhân cần thẩm phân.
 - + Bệnh nhân suy tim mất bù chưa được điều trị.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phổ biến đối với perindopril và indapamide

Lithium

Không khuyến cáo dùng kết hợp thuốc này với lithium.

Liên quan đến perindopril

Ức chế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do đó, không nên sử dụng liệu pháp ức chế kép hệ RAAS qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu việc điều trị bằng ức chế kép được xem là cần thiết, thì cần phải có sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, các chất điện giải và huyết áp.

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

Các thuốc giữ kali, thuốc bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali

Sự kết hợp giữa perindopril và các thuốc giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali thường không được khuyến khích.

Giảm bạch cầu / 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 những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có yếu tố phức tạp nào khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra. Perindopril nên được sử dụng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch máu collagen, điều trị ức chế miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamide hoặc sự kết hợp các yếu tố phức tạp này, đặc biệt là nếu có chức năng thận bị suy yếu từ trước. Một số trong những bệnh nhân này bị nhiễm trùng nghiêm trọng mà trong một số ít trường hợp không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh chuyên sâu. Nếu perindopril được sử dụng ở những bệnh nhân này, nên theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và bệnh nhân cần được hướng dẫn để báo cáo khi có bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào (ví dụ như đau họng, sốt).

Tăng huyết áp động mạch thận

Có nguy cơ tụt huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch ở người có một thận hoạt động duy nhất được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. 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 creatinine huyết thanh ngay cả ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên.

Quá mẫn / phù mạch

Phù mạch ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và / hoặc thanh quản hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, bao gồm perindopril. Điều này có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy nên ngừng sử dụng perindopril kịp thời và cần theo dõi thích hợp để đảm bảo giải quyết hoàn toàn các triệu chứng trước khi cho bệnh nhân xuất viện. Trong những trường hợp sung tấy ở mặt và môi, tình trạng thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamine rất hữu ích trong việc làm giảm các triệu chứng.

Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể gây tử vong. Trong trường hợp có sự liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có khả năng gây tắc nghẽn đường thở, liệu pháp thích hợp, có thể bao gồm dung dịch epinephrine tiêm dưới da 1: 1000 (0,3 ml đến 0,5 ml) và / hoặc các biện pháp khác nhằm đảm bảo đường thở thông thoáng, cần được sử dụng kịp thời.

Bệnh nhân da đen dùng thuốc ức chế men chuyển đã được báo cáo là có tỷ lệ phù mạch cao hơn so với người không phải da đen.

Các bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển có thể tăng nguy cơ phù mạch khi đang dùng thuốc ức chế men chuyển.

Phù mạch ở ruột hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Những bệnh nhân này bị đau bụng (có hoặc không buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có phù mạch ở mặt trước đó và nồng độ esterase C-1 là bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng các thủ thuật bao gồm chụp CT bụng, hoặc siêu âm hoặc khi phẫu thuật và các triệu chứng được giải quyết sau khi ngừng thuốc ức chế men chuyển. Phù mạch máu ở ruột nên được đưa vào chẩn đoán phân biệt cho các bệnh nhân bị đau bụng có dùng thuốc ức chế men chuyển.

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

Sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Các bệnh nhân dùng thuốc ức chế mTOR đồng thời (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể tăng nguy cơ bị phù mạch (như phù đường hô hấp hoặc lưỡi, có hoặc không bị suy hô hấp).

Phản ứng dạng phản vệ trong quá trình giải miễn cảm

Đã có những báo cáo riêng lẻ về những bệnh nhân bị các phản ứng dạng phản vệ kéo dài, đe dọa đến tính mạng trong khi dùng thuốc ức chế men chuyển trong điều trị giải miễn cảm nọc độc côn trùng bộ cánh (ong, ong bắp cày), nọc rắn. Cần thận trọng khi dùng thuốc ức chế men chuyển cho những bệnh nhân dị ứng được điều trị bằng phương pháp giải miễn cảm và tránh dùng cho những người đang điều trị bằng liệu pháp miễn dịch nọc rắn.

Tuy nhiên, những phản ứng này có thể được ngăn chặn bằng cách tạm thời ngưng dùng chất ức chế men chuyển trong ít nhất 24 giờ trước khi điều trị ở những bệnh nhân cần dùng cả thuốc ức chế men chuyển và giải miễn cảm.

Phản ứng dạng phản vệ trong quá trình gạn tách LDL

Các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình gạn tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) bằng dextran sulfate hiếm khi bị các phản ứng dạng phản vệ đe dọa tính mạng. Có thể tránh những phản ứng này bằng cách tạm thời ngưng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần gạn tách.

Bệnh nhân thẩm tách

Phản ứng dạng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân vừa được thẩm tách bằng màng có tính thấm cao vừa được điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển. Ở những bệnh nhân này nên cân nhắc sử dụng một loại màng lọc máu khác hoặc một nhóm thuốc chống tăng huyết áp khác.

Chứng tăng aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân mắc chứng tăng aldosteron nguyên phát thường sẽ không đáp ứng với thuốc chống tăng huyết áp tác dụng qua ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do đó, không khuyến khích sử dụng thuốc này.

Mang thai

Không nên bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển trong khi mang thai. Trừ khi sự tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai cần được thay thế dùng phương pháp điều trị chống tăng huyết áp khác có hồ sơ an toàn để sử dụng trong thai kỳ đã được thiết lập. Khi mang thai được chẩn đoán, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức và bắt đầu điều trị bằng liệu pháp thay thế khác.

Liên quan đến indapamide:

Bệnh não do gan

Khi chức năng gan bị suy yếu, thuốc lợi tiểu thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan đến thiazide có thể gây bệnh não do gan. Nếu điều này xảy ra, nên ngừng dùng thuốc lợi tiểu ngay lập tức.

Nhạy cảm ánh sáng

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm ánh sáng đã được báo cáo với thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan thiazide. Nếu phản ứng nhạy cảm ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, nên ngưng điều trị. Nếu việc tái sử dụng thuốc lợi tiểu được cho là cần thiết, thì nên bảo vệ các khu vực tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.

Thận trọng khi sử dụng

Phổ biến đối với perindopril và indapamide:

Suy thận

Chống chỉ định dùng thuốc này trong trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml / phút).

Ở một số bệnh nhân tăng huyết áp không có bị tổn thương thận rõ ràng từ trước và đối với những người có xét nghiệm máu về thận cho thấy suy chức năng thận, nên ngừng điều trị và có thể bắt đầu lại với liều thấp hoặc dùng loại thuốc chỉ chứa một thành phần.

Ở những bệnh nhân này, việc theo dõi y tế thông thường sẽ bao gồm theo dõi thường xuyên kali và creatinine, sau hai tuần điều trị và sau đó cứ hai tháng một lần trong thời gian điều trị ổn định. Suy thận đã được báo cáo chủ yếu ở những bệnh nhân bị suy tim nặng hoặc suy thận tiềm ẩn bao gồm hẹp động mạch thận.

Thuốc thường không được khuyến cáo dùng trong các trường hợp hẹp động mạch thận hai bên hoặc người chỉ có một thận.

Tụt huyết áp và thiếu nước và các chất điện giải

Có nguy cơ tụt huyết áp đột ngột khi có sự suy giảm natri trước đó (đặc biệt ở những người bị hẹp động mạch thận). Do đó, cần thực hiện xét nghiệm toàn thân đối với các dấu hiệu lâm sàng của sự thiếu nước và chất điện giải, có thể xảy ra sau một đợt tiêu chảy hoặc nôn mửa liên tiếp. Cần cho theo dõi thường xuyên các chất điện giải trong huyết tương ở những bệnh nhân này.

Tụt huyết áp nặng có thể cần phải cho truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương.

Tụt huyết áp thoáng qua không cần phải chống chỉ định tiếp tục điều trị. Sau khi tái thiết lập thể tích máu và huyết áp thỏa đáng, có thể bắt đầu điều trị lại hoặc dùng liều thấp hơn hoặc dùng thuốc chỉ chứa một thành phần.

Mức kali huyết

Sự kết hợp perindopril và indapamide không ngăn được sự xuất hiện hạ kali huyết đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc ở bệnh nhân suy thận. Cũng như bất cứ thuốc chống tăng huyết áp nào có chứa chất lợi tiểu, cần thường xuyên theo dõi nồng độ kali trong huyết tương.

Mức natri huyết

Thuốc kết hợp này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, tức là về cơ bản coi như 'không chứa natri'.

Liên quan đến perindopril:

Ho

Ho khan đã được báo cáo khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Có đặc điểm là ho dai dẳng và hết ho khi ngưng điều trị. Cần xem xét đến nguyên nhân do thuốc khi gặp triệu chứng này. Có thể xem xét cho tiếp tục điều trị nếu việc dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin là cần thiết.

Trẻ em

Hiệu quả và khả năng dung nạp perindopril ở trẻ em và thanh thiếu niên, đơn chất hoặc kết hợp, chưa được thiết lập.

Nguy cơ tụt huyết áp động mạch và / hoặc suy thận (trong trường hợp suy tim, thiếu nước và chất điện giải, v.v ...)

Sự kích thích rõ rệt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone đã được quan sát thấy đặc biệt khi thiếu nước và chất điện giải nặng (chế độ ăn kiêng muối nghiêm ngặt hoặc dùng thuốc lợi tiểu kéo dài), ở những bệnh nhân ban đầu huyết áp thấp, trong trường hợp hẹp động mạch thận, suy tim sung huyết hoặc xơ gan có phù và cổ trướng.

Do đó, việc ức chế hệ thống này bằng chất ức chế men chuyển angiotensin có thể gây tụt huyết áp đột ngột và / hoặc tăng nồng độ creatinine trong huyết tương, cho thấy suy thận chức năng đặc biệt là tại thời điểm mới dùng thuốc và trong 2 tuần đầu điều trị. Đôi khi điều này có thể là cấp tính lúc khởi phát, mặc dù hiếm, và có thời gian khởi phát khác nhau.

Trong những trường hợp này, việc điều trị nên được bắt đầu với liều thấp hơn và sau đó tăng liều dần.

Người cao tuổi

Cần kiểm tra chức năng thận và nồng độ kali trước khi bắt đầu điều trị. Liều khởi đầu sau đó cần được điều chỉnh tùy theo sự đáp ứng về huyết áp, đặc biệt là trong trường hợp thiếu nước và chất điện giải, để tránh tụt huyết áp đột ngột.

Xơ vữa động mạch

Nguy cơ hạ huyết áp tồn tại ở tất cả các bệnh nhân nhưng cần đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cơ tim hoặc suy tuần hoàn não, việc điều trị nên được bắt đầu với liều thấp.

Tăng huyết áp động mạch thận

Điều trị tăng huyết áp động mạch thận là tái tạo mạch máu. Tuy nhiên, thuốc ức chế men chuyển angiotensin có thể có lợi ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp động mạch thận đang chờ phẫu thuật điều chỉnh hoặc khi không thể phẫu thuật như vậy.

Nếu thuốc này được kê đơn cho các bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ hẹp động mạch thận, thì nên được điều trị ở bệnh viện với liều thấp và phải theo dõi chức năng thận và nồng độ kali, vì một số bệnh nhân đã bị suy chức năng thận mà có thể hồi phục khi ngừng điều trị.

Suy tim / suy tim nặng

Ở những bệnh nhân bị suy tim nặng (độ IV), nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế với liều khởi đầu thấp. Không được ngừng điều trị bằng thuốc ức chế beta ở bệnh nhân tăng huyết áp bị suy mạch vành: mà nên dùng thêm thuốc ức chế men chuyển với thuốc ức chế beta.

Bệnh nhân đái tháo đường

Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường phụ thuộc insulin (có xu hướng tăng nồng độ kali tự phát), nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế với liều khởi đầu thấp.

Cần theo dõi chặt chẽ đường huyết ở các bệnh nhân đái tháo đường đã được điều trị trước đây bằng thuốc uống trị đái tháo đường hoặc insulin, cụ thể là trong tháng đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

Sự khác biệt dân tộc

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển angiotensin khác, perindopril dường như kém hiệu quả trong việc hạ huyết áp ở người da đen so với người không phải da đen, có thể là do tỷ lệ bị tình trạng renin thấp nhiều hơn ở người da đen bị tăng huyết áp.

Phẫu thuật / gây mê

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin có thể gây tụt huyết áp trong các trường hợp gây mê, đặc biệt khi thuốc gây mê được dùng là một chất có tiềm năng gây hạ huyết áp.

Do đó, cần ngưng việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin có tác dụng dài như perindopril một ngày trước khi phẫu thuật.

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

Thuốc ức chế men chuyển cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường ra của tâm thất trái.

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 tối cấp và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được biết rõ. Các bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển bị vàng da hoặc tăng men gan rõ rệt nên ngưng dùng thuốc và được theo dõi y tế thích hợp.

Tăng kali huyết

Sự gia tăng kali huyết thanh đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, bao gồm cả perindopril. Các yếu tố nguy cơ cho sự hình thành tăng kali huyết gồm những người bị suy thận, suy giảm thêm chức năng thận, tuổi già (> 70 tuổi), đái tháo đường, bị nhiều bệnh đồng thời, đặc biệt là mất nước, suy tim mất bù cấp, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng kết hợp các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, eplerenone, triamterene,

amiloride,...), các sản phẩm bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali; hoặc các bệnh nhân dùng các thuốc khác liên quan đến tăng kali huyết thanh (như heparin, co-trimoxazole còn được gọi là trimethoprim / sulfamethoxazole, các thuốc ức chế men chuyển khác, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II, acid acetylsalicylic ≥ 3 g / ngày, các thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc, các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim). Việc sử dụng các chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy thận có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh đáng kể. Sự tăng kali huyết có thể gây rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Nếu việc sử dụng đồng thời các chất nói trên được coi là phù hợp, thì phải được sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết.

Liên quan đến indapamide

Cân bằng nước và chất điện giải

Mức natri huyết

Cần kiểm tra mức natri huyết trước khi bắt đầu điều trị, và sau đó kiểm tra định kỳ đều đặn. Sự giảm nồng độ natri lúc đầu có thể không có triệu chứng và do đó việc xét nghiệm thường xuyên là rất cần thiết. Ở bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân xơ gan cần được xét nghiệm thường xuyên hơn. Bất kỳ liệu pháp lợi tiểu nào đều có thể gây hạ natri máu, đôi khi có hậu quả rất nghiêm trọng.

Hạ natri máu với giảm thể tích máu có thể là do sự mất nước và hạ huyết áp tư thế. Sự mất đồng thời các ion clorua có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa thứ phát còn bù: tỷ lệ và mức độ của hiệu ứng này thường là nhẹ.

Mức kali huyết

Thiếu kali kèm hạ kali huyết là một nguy cơ chủ yếu của thuốc lợi tiểu thiazide và các thuốc lợi tiểu có liên quan đến thiazide. Cần ngăn chặn nguy cơ khởi phát bị nồng độ kali thấp ($< 3,4$ mmol / l) ở một số đối tượng có nguy cơ cao như người cao tuổi và / hoặc suy dinh dưỡng, mặc dù họ có dùng nhiều loại thuốc, bệnh nhân xơ gan bị phù và cổ trướng, bệnh nhân bị bệnh mạch vành và bệnh nhân bị suy tim.

Trong những trường hợp này hạ kali máu làm tăng độc tính trên tim của các glycoside trợ tim và nguy cơ loạn nhịp.

Các đối tượng có khoảng QT kéo dài cũng có nguy cơ, cho dù nguồn gốc là bẩm sinh hay do thuốc. Hạ kali máu, cũng như nhịp tim chậm, là yếu tố bồi thêm vào sự khởi phát của các loạn nhịp nghiêm trọng, đặc biệt là xoắn đỉnh, có thể gây tử vong.

Trong mọi trường hợp, việc kiểm tra nồng độ kali thường xuyên hơn là cần thiết. Việc đo nồng độ kali huyết tương đầu tiên nên được thực hiện trong tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị.

Nếu phát hiện nồng độ kali thấp, thì cần phải cho điều chỉnh.

Mức calci huyết

Thuốc lợi tiểu thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan đến thiazide có thể làm giảm sự bài tiết calci qua nước tiểu và gây sự tăng nhẹ và thoáng qua nồng độ calci trong huyết tương. Nồng độ calci tăng rõ rệt có thể liên quan đến cường tuyến cận giáp không được chẩn đoán. Trong những trường hợp như vậy nên ngừng điều trị trước khi điều tra rõ chức năng tuyến cận giáp.

Đường huyết

Theo dõi đường huyết là rất quan trọng ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt khi nồng độ kali thấp.

Acid uric

Khuynh hướng bị cơn gút cấp có thể tăng ở các bệnh nhân tăng acid uric máu.

Chức năng thận và thuốc lợi tiểu

Các thuốc lợi tiểu thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan đến thiazide chỉ có tác dụng hoàn hảo khi chức năng thận bình thường hoặc chỉ bị suy nhẹ (mức creatinine thấp hơn khoảng 25 mg / l, tức là 220 μ mol / l đối với người lớn).

Ở người cao tuổi, giá trị của nồng độ creatinine trong huyết tương nên được điều chỉnh tùy theo tuổi tác, cân nặng và giới tính của bệnh nhân, theo công thức Cockcroft:

$$\text{Clcreatinine} = (140 - \text{tuổi}) \times \text{thể trọng} / 0,814 \times \text{mức creatinine huyết tương}$$

Trong đó:

Tuổi tính bằng năm

Thể trọng tính bằng kg

Creatinine huyết tương tính theo micromol / lít

Công thức này phù hợp với nam giới cao tuổi, đối với phụ nữ thì cần nhân kết quả với 0,85.

Giảm thể tích máu, hậu quả của sự mất nước và mất natri do thuốc lợi tiểu khi mới bắt đầu điều trị, gây ra giảm lọc cầu thận. Điều này có thể dẫn đến tăng nồng độ urê trong máu và creatinine. Việc suy chức năng thận tạm thời này không gây hậu quả bất lợi ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường tuy nhiên có thể làm xấu đi sự suy thận đã có từ trước.

Vận động viên

Các vận động viên cần lưu ý rằng sản phẩm này có chứa một hoạt chất có thể gây ra phản ứng dương tính trong các xét nghiệm doping.

Cận thị cấp và tăng nhãn áp góc đóng thứ phát

Các thuốc sulfonamide, hoặc dẫn chất sulfonamid có thể gây ra phản ứng đặc ứng dẫn đến bị cận thị thoáng qua và bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp. Bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị chính là ngưng thuốc càng nhanh càng tốt. Cần xem xét điều trị bằng thuốc hoặc phẫu thuật kịp thời nếu áp lực nội nhãn còn chưa được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

Lactose

Do sản phẩm này có chứa tá dược lactose monohydrat, không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai

Liên quan đến perindopril

Không khuyến cáo dùng thuốc ức chế men chuyển cho phụ nữ mang thai 3 tháng đầu. Chống chỉ định dùng thuốc cho phụ nữ mang thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối.

Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ một sự gia tăng nhẹ về nguy cơ. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai cần được thay đổi dùng phương pháp điều trị chống tăng huyết áp thay thế khác có hồ sơ an toàn để sử dụng trong thai kỳ đã được thiết lập. Khi có chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức và nếu có thể, nên bắt đầu điều trị bằng liệu pháp thay thế khác.

Tiếp xúc với liệu pháp ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ được biết là gây độc cho người (giảm chức năng thận, ít dịch ối, chậm phát triển sọ) và nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

Nếu có tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc ức chế men chuyển cần được theo dõi chặt chẽ về tụt huyết áp.

Liên quan đến indapamide:

Chưa có hoặc có ít dữ liệu (dưới 300 trường hợp) từ việc sử dụng indapamide ở phụ nữ mang thai. Tiếp xúc kéo dài với thiazide trong 3 tháng cuối của thai kỳ có thể làm giảm thể tích huyết tương của người mẹ cũng như lưu lượng máu trong tử cung, có thể gây thiếu máu cục bộ ở nhau thai và chậm phát triển.

Các nghiên cứu trên động vật không thấy các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản.

Vì lý do thận trọng, tốt nhất là nên tránh sử dụng indapamide trong khi mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định dùng thuốc kết hợp này trong thời kỳ cho con bú.

Liên quan đến perindopril:

Do chưa có thông tin liên quan đến việc sử dụng perindopril trong thời kỳ cho con bú, nên không khuyến cáo dùng perindopril và nên dùng phương pháp điều trị thay thế khác có hồ sơ an toàn dùng trong thời kỳ cho con bú được thiết lập, đặc biệt là trong khi nuôi con sơ sinh hoặc sinh non.

Liên quan đến indapamide:

Chưa đủ thông tin về sự bài tiết indapamide / chất chuyển hóa trong sữa mẹ. Quá mẫn cảm với các thuốc có nguồn gốc sulfonamid và hạ kali huyết có thể xảy ra.

Chưa thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh / trẻ em.

Indapamide có liên quan chặt chẽ với thuốc lợi tiểu thiazide có thể gây giảm hoặc thậm chí ức chế sự tiết sữa khi dùng trong thời kỳ cho con bú.

Chống chỉ định indapamide trong thời kỳ cho con bú.

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

Liên quan đến perindopril, indapamide và thuốc kết hợp này:

Cả hai hoạt chất và thuốc kết hợp này đều không ảnh hưởng đến sự tỉnh táo nhưng vài phản ứng riêng lẻ liên quan đến huyết áp thấp có thể xảy ra ở một số bệnh nhân, đặc biệt là khi mới bắt đầu điều trị hoặc kết hợp với một loại thuốc hạ huyết áp khác. Kết quả có thể đưa đến giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Thường gặp đối với thuốc perindopril và indapamide:

Không nên sử dụng kết hợp

Lithium: Sự tăng có hồi phục về nồng độ và độc tính của lithium trong huyết thanh đã được báo cáo trong quá trình sử dụng kết hợp với thuốc ức chế men chuyển. Không khuyến cáo sử dụng thuốc này kết hợp với lithium, nhưng nếu sự kết hợp này tỏ ra là cần thiết, thì cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong huyết thanh.

Sử dụng kết hợp cần thận trọng đặc biệt

- **Baclofen:** Làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp nếu cần thiết.

- **Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (bao gồm cả aspirin $\geq 3g$ / ngày):** Khi dùng thuốc ức chế men chuyển đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (như acid acetylsalicylic ở liều chống viêm, các chất ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc), có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp. Việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp, tăng kali

huyết, đặc biệt ở những bệnh nhân đã có chức năng thận kém từ trước. Sự kết hợp nên được thực hiện một cách thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp nước đầy đủ và cần cho theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị kết hợp, và định kỳ sau đó.

Sử dụng kết hợp cần thận trọng một phần

- **Thuốc chống trầm cảm giống imipramine (3 vòng), thuốc an thần:** Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ tụt huyết áp tư thế (tác dụng cộng thêm).

Liên quan đến perindopril:

Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy sự ức chế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất các tác dụng phụ như tụt huyết áp, tăng kali huyết và tăng huyết áp, suy chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một thuốc RAAS duy nhất.

Các thuốc gây tăng kali huyết

Một số loại thuốc hoặc nhóm điều trị có thể làm tăng sự xuất hiện của tăng kali huyết: Aliskiren, các muối kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali, các thuốc ức chế men chuyển, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II, các NSAID, heparin, thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim. Sự kết hợp với các loại thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali huyết.

Chống chỉ định sử dụng kết hợp

- **Aliskiren:** Ở các bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận, làm tăng nguy cơ tăng kali huyết, suy giảm chức năng thận và tăng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong.

- **Các điều trị ngoài cơ thể:** Các điều trị ngoài cơ thể dẫn đến máu tiếp xúc với các bề mặt có diện tích âm như thẩm tách hoặc lọc máu với một số màng có hệ số siêu lọc cao (ví dụ như màng polyacrylonitrile) và sự gạn tách lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulfate do tăng nguy cơ bị các phản ứng loại phản vệ nặng. Nếu điều trị như vậy là bắt buộc, nên xem xét sử dụng một loại màng lọc máu khác hoặc một loại thuốc chống tăng huyết áp khác.

- **Sacubitril / valsartan:** Việc sử dụng kết hợp perindopril với sacubitril / valsartan là chống chỉ định vì sự ức chế đồng thời enzym neprilysin và ACE có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu sử dụng sacubitril / valsartan mãi đến 36 giờ sau khi dùng liều perindopril cuối cùng. Điều trị bằng perindopril cũng không nên bắt đầu cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối sacubitril / valsartan.

Không khuyến cáo sử dụng kết hợp

- **Aliskiren:** Ở những bệnh nhân không mắc bệnh đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali huyết, làm xấu thêm chức năng thận và tăng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong.

- **Điều trị kết hợp với thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin:** Đã có báo cáo trong tài liệu rằng ở những bệnh nhân mắc bệnh xơ vữa động mạch, suy tim, hoặc bệnh đái tháo đường có tổn thương nội tạng, việc điều trị kết hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin có thể làm tăng tần suất tụt huyết áp, ngất, tăng kali huyết và làm suy giảm thêm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một đơn chất tác dụng hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Việc phong tỏa kép (như bằng cách kết hợp chất ức chế men chuyển với chất đối kháng thụ thể angiotensin II) cần phải hạn chế đến các trường hợp riêng lẻ cùng với sự theo dõi chặt chẽ về chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.

- **Estramustine:** Nguy cơ tăng các tác dụng phụ như phù mạch thần kinh (phù mạch).

- **Co-trimoxazole (trimethoprim / sulfamethoxazole):** Bệnh nhân dùng kết hợp với co-trimoxazole (trimethoprim / sulfamethoxazole) có thể tăng nguy cơ tăng kali huyết.

- **Thuốc lợi tiểu giữ kali (như triamterene, amiloride...), kali (các muối):** Tăng kali máu (có khả năng gây tử vong), đặc biệt là kết hợp với suy thận (tác dụng tăng kali huyết cộng thêm). Không khuyến cáo dùng kết hợp perindopril với các thuốc nêu trên. Tuy nhiên, nếu sử dụng

đồng thời được chỉ định, thì nên thận trọng khi sử dụng và theo dõi thường xuyên kali huyết. Đối với sử dụng spironolactone trong điều trị suy tim, hãy xem mục Sử dụng kết hợp cần thận trọng đặc biệt.

Sử dụng kết hợp cần thận trọng đặc biệt:

- **Các thuốc chống đái tháo đường (insulin, các thuốc uống hạ đường huyết):** Các nghiên cứu dịch tễ học đã gợi ý rằng việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển và thuốc chống đái tháo đường (insulin, thuốc uống hạ đường huyết) có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết với nguy cơ tụt đường huyết. Hiện tượng này có nhiều khả năng xảy ra hơn trong những tuần điều trị kết hợp đầu tiên và ở các bệnh nhân suy thận.

- **Các thuốc lợi tiểu không giữ kali:** Các bệnh nhân đang dùng các thuốc lợi tiểu, và đặc biệt là những người bị giảm thể tích máu và / hoặc thiếu muối, có thể bị hạ huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Có thể làm giảm khả năng tụt huyết áp bằng cách ngưng thuốc lợi tiểu, bằng cách làm tăng thể tích nước hoặc tăng lượng muối ăn vào trước khi bắt đầu điều trị bằng perindopril với liều thấp và tăng dần.

Trong tăng huyết áp động mạch, khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó có thể đã gây thiếu muối / giảm thể tích máu, phải ngưng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển, trong trường hợp đó thuốc lợi tiểu không giữ kali có thể được bắt đầu lại sau đó hoặc phải bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển với một liều lượng thấp và tăng dần.

Trong suy tim sung huyết đã được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, có thể bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển với liều rất thấp, sau khi giảm liều thuốc lợi tiểu không giữ kali kết hợp.

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

- **Các thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenone, spironolactone):** Với eplerenone hoặc spironolactone với liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày và với thuốc ức chế men chuyển liều thấp:

Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu < 40%, và trước đó được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu quai, nguy cơ tăng kali máu, có khả năng gây tử vong, đặc biệt là trong trường hợp không tuân thủ các khuyến nghị kê đơn về sự kết hợp này.

Trước khi bắt đầu kết hợp, cần kiểm tra việc không bị tăng kali máu và suy thận.

Cần theo dõi chặt chẽ kali huyết và creatinin trong tháng đầu điều trị, kiểm tra mỗi tuần một lần vào lúc bắt đầu và sau đó mỗi tháng một lần.

- **Racecadotril:** Các thuốc ức chế men chuyển (như perindopril) được biết là gây phù mạch. Nguy cơ này có thể tăng cao khi sử dụng kết hợp với racecadotril (một loại thuốc chống tiêu chảy cấp).

- **Các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus):** Các bệnh nhân đang điều trị kết hợp bằng thuốc ức chế mTOR có thể tăng nguy cơ bị phù mạch.

Sử dụng kết hợp cần thận trọng một phần

- **Các thuốc chống tăng huyết áp và các thuốc giãn mạch:** Sử dụng kết hợp các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của perindopril. Sử dụng kết hợp với nitroglycerin và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác, có thể làm hạ huyết áp nhiều hơn nữa.

- **Allopurinol, thuốc ức chế tế bào hoặc các thuốc ức chế miễn dịch, corticosteroid toàn thân hoặc procainamide:** Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển có thể dẫn đến tăng nguy cơ giảm bạch cầu.

- **Các thuốc mê:** Các thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của một số thuốc gây mê.

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

- **Các thuốc giống giao cảm:** Các thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các 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) hiếm khi được báo cáo ở các bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc tiêm chứa vàng (sodium aurothiomalate) kết hợp với thuốc ức chế men chuyển bao gồm perindopril.

Liên quan đến indapamide

Sử dụng kết hợp cần thận trọng đặc biệt

- **Các thuốc gây xoắn đỉnh:** Do nguy cơ hạ kali huyết, cần thận trọng khi kết hợp indapamide với các thuốc gây xoắn đỉnh như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, hydroquinidine, disopyramide); các thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); một số thuốc an thần (chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), các benzamide (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), các butyrophenone (droperidol, haloperidol) các chất an thần khác (pimozide) một số chất khác như bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloracin, vincamine tiêm tĩnh mạch, methadone, astemizole, terfenadine. Cần ngăn ngừa mức kali thấp và cho điều chỉnh nếu cần thiết: theo dõi khoảng cách QT.

- **Các thuốc hạ kali:** Amphotericin B (đường tiêm tĩnh mạch), các glucocorticoid và mineralocorticoid (đường toàn thân), tetracosactide, thuốc nhuận tràng kích thích: Làm tăng nguy cơ bị nồng độ kali thấp (hiệu ứng cộng thêm). Cần theo dõi nồng độ kali, và điều chỉnh nếu cần thiết; cần xem xét đặc biệt trong các trường hợp điều trị bằng digitalis. Nên dùng thuốc nhuận tràng không kích thích.

- **Các chế phẩm digitalis:** Nồng độ kali thấp làm tăng độc tính của digitalis. Nồng độ kali và ECG nên được theo dõi và xem xét lại điều trị nếu cần thiết.

- **Allopurinol:** điều trị kết hợp với indapamide có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Sử dụng kết hợp cần thận trọng một phần

- **Thuốc lợi tiểu giữ kali (amiloride, spironolactone, triamterene):** Khi sự kết hợp hợp lý là hữu ích ở một số bệnh nhân, hạ kali máu hoặc tăng kali máu (đặc biệt ở bệnh nhân suy thận hoặc đái tháo đường) vẫn có thể xảy ra. Cần theo dõi kali huyết và ECG và, nếu cần, xem lại cách điều trị.

- **Metformin:** Nhiễm toan lactic do metformin gây ra do suy chức năng thận có thể liên quan đến thuốc lợi tiểu và đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Không nên sử dụng metformin khi nồng độ creatinine trong huyết tương vượt quá 15 mg / l (135 micromol / l) ở nam giới và 12 mg / l (110 micromol / l) ở phụ nữ.

- **Chất cần quan chứa iốt:** Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, tăng nguy cơ suy thận cấp, đặc biệt khi sử dụng chất cần quan chứa iốt liều cao. Việc bù nước phải được thực hiện trước khi dùng hợp chất chứa iốt.

- **Calci (các muối):** Nguy cơ tăng mức calci do giảm sự đào thải calci trong nước tiểu.

- **Ciclosporin, tacrolimus:** Nguy cơ tăng mức creatinine mà không thay đổi nồng độ lưu thông của ciclosporin, ngay cả khi không có sự thiếu muối và nước.

- **Các corticosteroid, tetracosactide (đường toàn thân):** Giảm tác dụng hạ huyết áp (do các corticosteroid giữ muối và nước).

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng và / hoặc sử dụng sau tiếp thị và được phân loại theo tần suất sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa rõ (không thể ước tính được).

Phân loại rối loạn theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Perindopril	Indapamide
Nhiễm trùng và biểu hiện	Viêm mũi	Rất hiếm	-
Máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu ái toan	Ít gặp *	-
	Mất bạch cầu hạt	Rất hiếm	Rất hiếm
	Thiếu máu bất sản	-	Rất hiếm
	Giảm toàn thể huyết cầu	Rất hiếm	-
	Giảm bạch cầu	Rất hiếm	Rất hiếm
	Giảm bạch cầu trung tính	Rất hiếm	-
	Thiếu máu tán huyết	Rất hiếm	Rất hiếm
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm	Rất hiếm
Hệ miễn dịch	Quá mẫn (các phản ứng, chủ yếu là về da, ở những đối tượng có khuynh hướng dễ bị dị ứng và hen suyễn)	-	Thường gặp
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết	Ít gặp *	-
	Tăng kali máu, hồi phục khi ngừng thuốc	Ít gặp *	-
	Hạ natri máu	Ít gặp *	Chưa biết rõ
	Tăng calci máu	-	Rất hiếm
	Thiếu kali kèm hạ kali huyết, đặc biệt nghiêm trọng ở một số người có nguy cơ cao	-	Chưa biết rõ
Tâm thần	Tâm trạng thay đổi	Ít gặp	-
	Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp	-
	Lú lẫn	Rất hiếm	-
Hệ thần kinh	Chóng mặt	Thường gặp	-
	Đau đầu	Thường gặp	Hiếm
	Dị cảm	Thường gặp	Hiếm
	Rối loạn vị giác	Thường gặp	-

	Mơ màng	Ít gặp *	-
	Ngất	Ít gặp *	Chưa biết rõ
	Đột quỵ có thể là thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở các bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm	-
	Khả năng khởi phát bệnh não gan trong trường hợp suy gan	-	Chưa biết rõ
Mắt	Suy giảm thị lực	Thường gặp	Chưa biết rõ
	Cận thị	-	Chưa biết rõ
	Nhìn mờ	-	Chưa biết rõ
Tai và mê đạo	Chóng mặt	Thường gặp	Hiếm
	Ù tai	Thường gặp	-
Tim	Hồi hộp	Ít gặp *	-
	Nhịp tim nhanh	Ít gặp *	-
	Đau thắt ngực	Rất hiếm	-
	Loạn nhịp (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất, rung nhĩ)	Rất hiếm	Rất hiếm
	Nhồi máu cơ tim có thể thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm	-
	Xoắn đỉnh (có khả năng gây tử vong)	-	Chưa biết rõ
Mạch máu	Tụt huyết áp (và các hiệu ứng liên quan đến hạ huyết áp)	Thường gặp	Rất hiếm
	Viêm mạch máu	Ít gặp *	-
	Hiện tượng Raynaud	Chưa biết rõ	
Hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho	Thường gặp	-
	Khó thở	Thường gặp	-
	Co thắt phế quản	Ít gặp	-
	Viêm phổi bạch cầu ái toan	Rất hiếm	-
Tiêu hóa	Đau bụng	Thường gặp	-
	Táo bón	Thường gặp	Hiếm
	Tiêu chảy	Thường gặp	-
	Ăn không tiêu	Thường gặp	-
	Buồn nôn	Thường gặp	Hiếm
	Nôn	Thường gặp	Ít gặp
	Khô miệng	Ít gặp	Hiếm
	Viêm tụy	Rất hiếm	Rất hiếm

Gan mật	Viêm gan	Rất hiếm	Chưa biết rõ
	Chức năng gan bất thường	-	Rất hiếm
Da và mô dưới da	Ngứa ngứa	Thường gặp	-
	Phát ban	Thường gặp	-
	Ban dát sần	-	Thường gặp
	Mày đay	Ít gặp	Rất hiếm
	Phù mạch	Ít gặp	Rất hiếm
	Ban xuất huyết	-	Ít gặp
	Tăng tiết mồ hôi	Ít gặp	-
	Phản ứng nhạy cảm ánh sáng	Ít gặp *	Không biết
	Pemphigoid	Ít gặp *	-
	Bệnh vẩy nến tăng nặng thêm	Hiếm*	-
	Hồng ban đa dạng	Rất hiếm	-
	Hoại tử da nhiễm độc	-	Rất hiếm
	Hội chứng Stevens Johnson	-	Rất hiếm
Cơ xương và mô liên kết	Chuột rút	Thường gặp	-
	Có thể làm xấu đi bệnh lupus ban đỏ rải rác trước đó	-	Chưa biết rõ
	Đau khớp	Ít gặp *	-
	Đau cơ	Ít gặp *	-
Thận và tiết niệu	Suy thận	Ít gặp	-
	Suy thận cấp	Rất hiếm	Rất hiếm
Hệ sinh sản và vú	Rối loạn cương dương	Ít gặp	-
Toàn thân	Suy nhược	Thường gặp	-
	Đau ngực	Ít gặp *	-
	Khó chịu	Ít gặp *	-
	Phù ngoại biên	Ít gặp *	-
	Sốt	Ít gặp *	-
	Mệt mỏi	-	Hiếm
Đang nghiên cứu	Tăng urê huyết	Ít gặp *	-
	Tăng creatinine huyết	Ít gặp *	-
	Tăng bilirubin huyết	Hiếm	-
	Tăng enzym gan	Hiếm	Chưa biết rõ
	Giảm huyết sắc tố giảm và giảm hematocrit	Rất hiếm	-
	Tăng đường huyết	-	Chưa biết rõ

	Tăng acid uric huyết	-	Chưa biết rõ
	Kéo dài QT điện tâm đồ	-	Chưa biết rõ
Chấn thương, ngộ độc	Tê ngã	Ít gặp *	-

**Tần suất được tính từ các thử nghiệm lâm sàng về các tác dụng phụ được phát hiện từ báo cáo tự phát.*

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Tác dụng phụ có khả năng xảy ra nhất trong các trường hợp quá liều là tụt huyết áp, đôi khi kèm với buồn nôn, nôn, chuột rút, chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn tâm thần, tiểu ít có thể tiến triển thành vô niệu (do hạ kali huyết). Rối loạn muối và nước (nồng độ natri thấp, nồng độ kali thấp) có thể xảy ra.

Xử trí

Các biện pháp đầu tiên được áp dụng bao gồm nhanh chóng loại bỏ thuốc uống vào bằng cách rửa dạ dày và / hoặc dùng than hoạt, sau đó cho khôi phục cân bằng nước và điện giải cho đến khi trở lại bình thường.

Nếu tụt hạ huyết áp rõ rệt, có thể đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa với đầu thấp. Nếu cần có thể truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương, hoặc có thể dùng các phương pháp làm tăng thể dịch khác.

Perindoprilat, các dạng perindopril có hoạt tính, có thể thẩm tách được.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: C09BA04. Nhóm dược lý: Thuốc hạ huyết áp kết hợp perindopril và thuốc lợi tiểu.

Sản phẩm này là sự kết hợp của muối arginine của perindopril (một chất ức chế men chuyển angiotensin) và indapamide, (một thuốc lợi tiểu nhóm chlorosulfamoyl). Các đặc tính dược lý của thuốc này là sự kết hợp của tác dụng dược lý từng thành phần, ngoài ra còn có tác dụng hiệp lực cộng thêm của hai chất khi kết hợp.

Cơ chế tác dụng

Liên quan đến thuốc kết hợp này

Thuốc kết hợp này tạo ra tác dụng hiệp lực về hạ huyết áp của hai thành phần kết hợp.

Liên quan đến perindopril

Perindopril là một chất ức chế men chuyển angiotensin (ACEI), enzyme này chuyển angiotensin I thành angiotensin II, một chất gây co mạch. Ngoài ra, enzyme còn kích thích bài tiết aldosterone từ vỏ nang thượng thận và còn kích thích sự thoái hóa của bradykinin, một chất gây giãn mạch, thành các heptapeptide không hoạt tính.

Đưa đến kết quả là:

- Giảm bài tiết aldosterone.
- Tăng hoạt tính renin huyết tương, vì aldosterone không kéo dài tác dụng phản hồi âm tính.
- Giảm tổng sức kháng ngoại biên mà tác dụng ưu tiên trên hệ mạch máu của cơ và thận, không có đi kèm hiện tượng giữ muối và nước hoặc phản xạ nhịp tim nhanh khi dùng lâu dài.

Tác dụng hạ huyết áp của perindopril cũng đạt được ở những bệnh nhân có nồng độ renin thấp hoặc bình thường.

Perindopril tác dụng nhờ chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là perindoprilat. Các chất chuyển hóa khác không có hoạt tính.

Perindopril giảm tải hoạt động của tim như sau:

- Bằng cách làm giãn tĩnh mạch, có thể do thay đổi trong quá trình chuyển hóa các prostaglandin: giảm tiền gánh.

- Bằng cách giảm tổng sức kháng ngoại biên: giảm hậu gánh.

Các nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân suy tim đã cho thấy:

- Giảm áp lực bơm của tâm thất trái và phải,
- Giảm sức cản của tổng mạch máu ngoại biên,
- Tăng cung lượng tim và cải thiện chỉ số tim,
- Tăng lưu lượng máu ở vùng cơ.

Kết quả kiểm tra luyện tập cũng cho thấy sự cải thiện.

Liên quan đến indapamide

Indapamide là một dẫn chất sulfonamid có nhân indole, liên quan đến dược lý của nhóm thuốc lợi tiểu thiazide.

Indapamide ức chế sự tái hấp thu natri ở giai đoạn pha loãng vỏ thận. Thuốc làm tăng sự bài tiết của natri và clorua qua nước tiểu và bài tiết kali và magnesi ở mức độ thấp hơn, do đó làm tăng bài tiết nước tiểu và có tác dụng hạ huyết áp.

Tác dụng dược lực học

Liên quan đến thuốc kết hợp này:

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp không kể đến tuổi, thuốc này có tác dụng hạ huyết áp tâm trương và tâm thu cả khi nằm ngửa hoặc khi đứng và phụ thuộc vào liều dùng. Tác dụng hạ huyết áp này kéo dài trong 24 giờ. Giảm huyết áp đạt được trong vòng gần một tháng mà không bị quen thuốc nhanh. Khi ngưng thuốc không có hiện tượng hồi ứng. Trong các thử nghiệm lâm sàng, việc sử dụng đồng thời perindopril và indapamide đã tạo ra tác dụng hiệp lực tăng mức độ về hạ huyết áp có liên quan đến từng chất khi dùng riêng biệt.

Liên quan đến perindopril:

Perindopril có tác dụng với mọi mức độ tăng huyết áp, từ nhẹ đến trung bình hoặc nặng. Làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở tư thế nằm và cả khi đứng.

Tác dụng hạ huyết áp sau dùng liều duy nhất đạt được tối đa trong khoảng từ 4 đến 6 giờ và duy trì trong 24 giờ.

Có một mức độ cao về ức chế men chuyển còn tồn lại trong 24 giờ là khoảng 80%.

Ở những bệnh nhân nào đáp ứng với thuốc, huyết áp bình thường đạt được sau một tháng và được duy trì mà không bị quen thuốc nhanh.

Khi ngưng thuốc không bị hiện tượng hồi ứng về tăng huyết áp.

Perindopril có đặc tính giãn mạch và phục hồi tính đàn hồi của các thân động mạch chính, điều chỉnh sự thay đổi mô học trong các động mạch đề kháng và làm giảm chứng phì đại thất trái.

Khi cần thiết, bổ sung một thuốc lợi tiểu thiazide sẽ cho tác dụng hiệp lực cộng thêm.

Sự kết hợp của một chất ức chế men chuyển angiotensin với thuốc lợi tiểu thiazide làm giảm nguy cơ hạ kali huyết liên quan đến thuốc lợi tiểu đơn thuần.

Liên quan đến indapamide:

Indapamide, khi đơn trị liệu, có tác dụng hạ huyết áp kéo dài trong 24 giờ. Tác dụng này đạt được ngay cả ở liều tính chất lợi tiểu còn rất nhẹ.

Tác dụng hạ huyết áp của thuốc tỷ lệ thuận với sự cải thiện về đáp ứng của động mạch và giảm sức cản của hệ mạch toàn thể và của động mạch ngoại biên.

Indapamide làm giảm phì đại tâm thất trái.

Khi vượt quá liều thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan đến thiazide, tác dụng hạ huyết áp đạt đến tối đa, trong khi các tác dụng phụ tiếp tục gia tăng. Vậy nếu điều trị không hiệu quả, thì không nên tiếp tục tăng liều.

Hơn nữa, ở các bệnh nhân tăng huyết áp dùng ngắn hạn, trung hạn và dài hạn thấy indapamide:

- Không có tác dụng đến sự chuyển hóa lipid: Triglyceride, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol.

- Không có tác dụng lên sự chuyển hóa carbohydrate, ngay cả ở bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Liên quan đến thuốc kết hợp này:

Việc sử dụng kết hợp perindopril và indapamide không làm thay đổi đặc tính dược động học so với khi dùng các chất này riêng biệt.

Liên quan đến perindopril:

Hấp thu và sinh khả dụng

Sau khi sử dụng qua đường uống, perindopril được hấp thu nhanh chóng và nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 1 giờ.

Do ăn thức ăn làm giảm sự chuyển đổi thành perindoprilat, do đó giảm sinh khả dụng, perindopril arginine nên được dùng qua đường uống với liều duy nhất hàng ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Perindopril là một tiền chất. 27% liều dùng perindopril vào máu là chất chuyển hóa có hoạt tính perindoprilat. Ngoài perindoprilat có hoạt tính, perindopril còn tạo ra 5 chất chuyển hóa, tất cả đều không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh của perindoprilat trong huyết tương đạt được trong vòng 3 đến 4 giờ.

Thải trừ

Perindoprilat được đào thải qua nước tiểu và thời gian bán thải cuối cùng của phần không gắn kết là khoảng 17 giờ, dẫn đến trạng thái ổn định trong vòng 4 ngày.

Sự đào thải perindoprilat giảm ở người già và cả ở bệnh nhân suy tim hoặc suy thận.

Tuyến tính / phi tuyến tính

Perindopril đã được chứng minh là có mối quan hệ tuyến tính giữa liều perindopril và nồng độ tiếp xúc trong huyết tương.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi:

Sự đào thải perindoprilat giảm ở người già và cả ở bệnh nhân suy tim hoặc suy thận.

Suy thận:

Cần chỉnh liều cho người suy thận tùy thuộc vào mức độ suy thận (độ thanh thải creatinin).

Trường hợp thẩm tách:

Độ thanh lọc của perindoprilat khi thẩm tách là 70 ml / phút.

Xơ gan:

Động học perindopril thay đổi ở bệnh nhân xơ gan: Độ thanh thải qua gan của thuốc mẹ giảm đi một nửa. Tuy nhiên, số lượng perindoprilat được hình thành không giảm và do đó không cần điều chỉnh liều dùng.

Liên quan đến indapamide:

Hấp thu

Indapamide được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn qua đường tiêu hóa.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được ở người khoảng 1 giờ sau khi uống thuốc.

Phân bố

Thuốc gắn kết với protein huyết tương là 79%.

Chuyển hóa và thải trừ

Thời gian bán thải là từ 14 đến 24 giờ (trung bình 18 giờ). Sử dụng lặp đi lặp lại không gây sự tích lũy.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (70% liều dùng) và qua phân (22%) dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt tính.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận:

Dược động học không thay đổi ở bệnh nhân suy thận.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 1 chai 30 viên.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM RELIV

Địa chỉ: Khu A, số 18, đường Lê Thị Sọc, ấp 2A, xã Tân Thạnh Tây, huyện Củ Chi, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

