

	PHẦN I:	TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH	Trang: 1/28
	6.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG	
Viên nén bao phim APIPERIN Ex 5/ 1,25			

Ngày 16. tháng 08. năm 2022

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc



ĐS. Phạm Bảo Anh

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Viên nén bao phim APIPERIN Ex 5/ 1,25

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

- Thành phần được chất:

Perindopril arginine.....5 mg

Indapamide.....1,25 mg

- Thành phần tá dược:

Maltodextrin, lactose monohydrate, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose 2910, polyethylene glycol 6000, glycerin, titanium dioxide.

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén bao phim.

- Viên nén tròn, bao phim màu trắng đến trắng ngà, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang.

CHỈ ĐỊNH

- Thuốc **APIPERIN Ex 5/ 1,25** được chỉ định dùng trong các trường hợp sau:

+ Điều trị tăng huyết áp ở người lớn.

+ Thuốc này được chỉ định cho những bệnh nhân mà huyết áp không kiểm soát được với đơn trị liệu bằng perindopril.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

❖ **Cách dùng:**

- Thuốc dùng bằng đường uống.

- Nên uống một liều duy nhất vào buổi sáng, uống trước bữa ăn.

❖ **Liều dùng:** Theo hướng dẫn của bác sỹ.

Liều thường dùng: Uống 1 viên x 1 lần / ngày.

Nếu có thể, nên điều chỉnh liều thuốc đối với từng thành phần riêng biệt. Nên dùng APIPERIN Ex 5/ 1,25 khi huyết áp của bệnh nhân không thể kiểm soát bằng perindopril arginine 2,5 mg/ indapamide 0,625 mg (nếu có thể). Nếu có thể áp dụng trên lâm sàng, có thể cân nhắc việc chuyển trực tiếp liệu pháp điều trị đơn lẻ thành điều trị bằng APIPERIN Ex 5/ 1,25.

▪ Nhóm đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi:

- Bệnh nhân cao tuổi có thể được điều trị sau khi xem xét đáp ứng với huyết áp và chức năng thận.

Bệnh nhân suy thận:

- Chống chỉ định dùng thuốc trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút).
- Ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin từ 30 – 60 ml/ phút), khuyến cáo khởi trị với liều phù hợp ở dạng phối hợp rời.
- Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 60 ml/ phút, không cần hiệu chỉnh liều.
- Cần kết hợp việc tái khám thường xuyên và kiểm soát định kỳ nồng độ creatinin và kali.

Bệnh nhân suy gan:

- Chống chỉ định dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng. Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan trung bình.

Trẻ em và trẻ vị thành niên:

Độ an toàn và hiệu quả của APIPERIN Ex 5/ 1,25 trên trẻ em và trẻ vị thành niên vẫn chưa được thiết lập. Không nên sử dụng APIPERIN Ex 5/ 1,25 cho trẻ em và trẻ vị thành niên.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng thuốc.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Liên quan đến perindopril:

- Quá mẫn với perindopril hay với bất kỳ thuốc ức chế enzym chuyển nào khác.
- Có tiền sử bị phù mạch (phù Quincke) khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển trước đó.
- Phù mạch do di truyền/ tự phát.
- Phụ nữ có thai trên 3 tháng.
- Sử dụng đồng thời với các sản phẩm chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (độ lọc cầu thận $GFR < 60$ ml/ phút/ $1,73 m^2$).
- Sử dụng đồng thời với liệu pháp sacubitril/ valsartan. Điều trị với perindopril nên được bắt đầu sau ít nhất 36 giờ kể từ liều cuối cùng của sacubitril/ valsartan.
- Các điều trị ngoài cơ thể dẫn đến việc máu tiếp xúc với các bề mặt tích điện âm.
- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đáng kể dẫn đến còn chức năng thận một bên.

Liên quan đến indapamide:

- Quá mẫn với indapamide hoặc bất cứ sulfonamide nào khác.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút).
- Bệnh não gan.
- Suy gan nặng.
- Hạ kali huyết.

Liên quan tới APIPERIN Ex 5/ 1,25:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Do chưa có đủ dữ liệu lâm sàng, không nên dùng thuốc cho các đối tượng sau:
 - Bệnh nhân thâm tích máu.
 - Bệnh nhân suy tim mất bù chưa được điều trị.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thận trọng đặc biệt:

Thận trọng chung cho cả perindopril và indapamide:

- **Lithium:** Không khuyến cáo sử dụng kết hợp giữa lithium với phối hợp perindopril và indapamide.

Liên quan tới perindopril:

- **Phong tỏa kép hệ renin – angiotensin – aldosterone (RAAS):**

Đã có dữ liệu cho thấy sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do đó, phong tỏa kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế enzyme chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo.

Nếu sự kết hợp được xem là hoàn toàn cần thiết, chỉ nên dùng dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và cần được theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II không nên được sử dụng đồng thời ở bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

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

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời perindopril với các thuốc giữ kali, bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali.

- **Giảm bạch cầu trung tính/ giảm bạch cầu hạt/ giảm tiểu cầu/ thiếu máu:**

Đã có báo cáo về tình trạng giảm bạch cầu trung tính/ giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu khi sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển. Giảm bạch cầu trung tính rất hiếm xảy ra ở các bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố bệnh lý khác.

Cần thận trọng khi sử dụng perindopril trên bệnh nhân mắc bệnh lý mạch máu collagen, đang điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, allopurinol hoặc procainamide hoặc sử dụng kết hợp những yếu tố này, đặc biệt nếu trước đó bệnh nhân đã có chức năng thận bị suy giảm. Một số bệnh nhân này đã có tiến triển thành nhiễm trùng nặng mà trong một vài trường hợp không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh mạnh. Nếu perindopril được sử dụng ở các bệnh nhân này, cần theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và bệnh nhân cần được hướng dẫn báo cáo bất kỳ dấu hiệu nào của tình trạng nhiễm trùng (ví dụ đau họng, sốt).

- **Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận:**

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

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

- ***Quá mẫn/ phù mạch:***

Phù mắt, các chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo hiếm gặp ở các bệnh nhân được điều trị với các thuốc ức chế enzym chuyển, bao gồm perindopril. Tình trạng này có thể xảy ra ở bất cứ thời điểm nào trong quá trình điều trị. Trong trường hợp đó, cần ngưng sử dụng perindopril ngay và thiết lập chế độ kiểm soát phù hợp nhằm đảm bảo ngăn ngừa những triệu chứng này trước khi loại trừ hoàn toàn ra khỏi bệnh nhân. Nếu hiện tượng sưng tấy chỉ giới hạn trên vùng mặt và môi, tình trạng này nói chung được giải quyết mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamine rất hiệu quả trong việc điều trị triệu chứng.

Tình trạng phù mạch kèm phù thanh quản có thể dẫn tới tử vong. Trường hợp phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể sẽ gây ra tắc nghẽn đường thở, khi đó cần tiến hành tiêm dưới da dung dịch epinephrine 1:1000 (0,3 ml tới 0,5 ml) và/ hoặc xử lý để đảm bảo giải phóng đường thở của bệnh nhân.

Bệnh nhân da đen sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển có tỉ lệ phù mạch cao hơn so với nhóm bệnh nhân khác.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan tới thuốc ức chế enzym chuyển có thể gia tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng các thuốc nhóm này.

Tình trạng phù mạch hệ tiêu hóa đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Những bệnh nhân này có biểu hiện đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có biểu hiện phù mắt báo trước và nồng độ C-1 enterase ở mức bình thường.

Phù mạch được chẩn đoán bằng quy trình bao gồm chụp CT bụng hoặc siêu âm hoặc khi phẫu thuật và các triệu chứng được cải thiện sau khi ngừng dùng thuốc ức chế enzym chuyển. Phù mạch tiêu hóa nên được sử dụng lâm sàng để chẩn đoán phân biệt bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển có biểu hiện đau bụng.

Phối hợp perindopril với sacubitril/valsartan được chống chỉ định do làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan chỉ được bắt đầu dùng 36 giờ sau khi kết thúc liều cuối cùng của perindopril. Nếu điều trị bằng sacubitril/valsartan dừng, liệu pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển với thuốc ức chế NEP (ví dụ racecadotril), thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) và các gliptin (ví dụ linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể tăng nguy cơ phù mạch (ví dụ sưng tấy đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không có suy hô hấp). Do đó, cần đánh giá lợi ích - nguy cơ một cách cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị với các ức chế NEP (như racecadotril) trên bệnh nhân đang dùng perindopril.

- ***Sốc phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm:***

Một số báo cáo đơn lẻ về bệnh nhân bị sốc phản vệ duy trì, đe dọa tính mạng khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển trong quá trình giải mẫn cảm nọc độc của các loài cánh màng (ong, côn trùng). Các thuốc ức chế enzym chuyển nên được dùng thận trọng ở các bệnh nhân dị ứng được giải mẫn cảm và tránh dùng cho các bệnh nhân đang sử dụng liệu pháp miễn dịch để giải nọc độc.

Tuy nhiên, những phản ứng này có thể được ngăn chặn bằng cách ngưng sử dụng tạm thời thuốc ức chế enzym chuyển ít nhất 24 giờ trước khi điều trị kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển và giải mẫn cảm.

- **Sốc phản vệ trong quá trình lọc loại lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL):**

Hiểm gặp trường hợp sốc phản vệ đe dọa đến tính mạng ở các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển trong quá trình lọc loại bỏ LDL bằng dextran sulfate. Các phản ứng này có thể được phòng tránh bằng cách ngưng sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển trước mỗi lần lọc loại.

- **Bệnh nhân thẩm tách máu:**

Sốc phản vệ đã được báo cáo ở các bệnh nhân thẩm tách máu bằng màng tốc độ cao (ví dụ AN69®) và điều trị đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển. Ở các bệnh nhân này nên cân nhắc sử dụng loại màng thẩm tách khác hoặc sử dụng nhóm thuốc chống tăng huyết áp khác.

- **Tăng aldosteron nguyên phát:**

Các bệnh nhân bị bệnh tăng aldosteron nguyên phát không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp thông qua ức chế hệ renin – angiotensin. Do đó việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo.

- **Phụ nữ có thai:**

Không nên dùng thuốc ức chế enzym chuyển trong thời gian mang thai. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển là cần thiết, phụ nữ có kế hoạch mang thai nên thay đổi liệu pháp điều trị tăng huyết áp với thuốc đã được chứng minh an toàn khi sử dụng trên phụ nữ có thai. Khi được chẩn đoán là có thai, việc điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển nên được ngưng ngay và bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế nếu có thể.

Liên quan tới indapamide

- **Bệnh não gan:**

Khi chức năng gan bị suy giảm, các thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan thiazide có thể gây ra bệnh não do gan, đặc biệt trong trường hợp mất cân bằng điện giải, bệnh não gan có thể tiến triển dẫn tới hôn mê gan. Ngưng sử dụng thuốc lợi tiểu ngay lập tức nếu tình trạng này xảy ra.

- **Nhạy cảm với ánh sáng:**

Các trường hợp bệnh nhân nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan tới nhóm thiazide. Nếu các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, bệnh nhân được khuyến cáo ngưng sử dụng thuốc.

Nếu việc tái sử dụng thuốc lợi tiểu là cần thiết, khuyến cáo bệnh nhân bảo vệ các vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.

Thận trọng khi sử dụng

Thận trọng chung cho cả perindopril và indapamide

- **Suy thận:**

Thuốc được chống chỉ định với các bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút).

Một số bệnh nhân tăng huyết áp không có biểu hiện tổn thương thận trước đó nhưng kết quả xét nghiệm máu thận cho thấy chức năng thận bị suy giảm, bệnh nhân nên ngừng thuốc và có thể bắt đầu điều trị lại với liều thấp hoặc đơn trị với một trong hai thành phần.

Ở những bệnh nhân này, cần thường xuyên theo dõi kali huyết và creatinin sau 2 tuần điều trị và mỗi hai tháng một lần trong suốt thời gian điều trị. Suy thận đã được báo cáo chủ yếu ở các bệnh nhân suy tim nặng hoặc suy thận kèm hẹp động mạch thận.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc trên các bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc chỉ còn một bên thận hoạt động.

- **Huyết áp thấp và mất nước và các chất điện giải:**

Bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp đột ngột nếu trước đó đã có tình trạng mất natri (đặc biệt với bệnh nhân hẹp động mạch thận). Do đó, cần kiểm tra tổng thể các dấu hiệu lâm sàng về sự mất nước và điện giải, điều này có thể xảy ra kèm sự tái diễn của triệu chứng tiêu chảy và nôn. Đối với những bệnh nhân này cần tiến hành kiểm tra thường xuyên các chất điện giải trong huyết tương.

Trường hợp hạ huyết áp đáng kể cần tiến hành truyền tĩnh mạch nước muối đẳng trương.

Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định cho việc tiếp tục điều trị. Sau khi tái lập được thể tích máu và huyết áp bình thường, việc điều trị có thể được bắt đầu lại với liều giảm hoặc với một thành phần đơn lẻ.

- **Nồng độ kali:**

Sự kết hợp giữa perindopril và indapamide không ngăn được sự khởi phát của tình trạng hạ kali huyết, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận. Giống với bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào có chứa thành phần lợi tiểu, cần tiến hành kiểm soát nồng độ kali huyết tương.

Cảnh báo tá dược:

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này. Nếu bệnh nhân được bác sĩ chẩn đoán có rối loạn dung nạp với một số loại đường nhất định, hãy hỏi bác sĩ trước khi dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nén, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

Liên quan tới perindopril:

- **Ho:**

Ho khan đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển. Ho thường dai dẳng và chấm dứt sau khi ngừng điều trị. Nếu triệu chứng này xảy ra, cần xem xét nguyên nhân do việc điều trị. Nếu việc kê đơn các thuốc ức chế enzym chuyển vẫn được lựa chọn, việc tiếp tục điều trị có thể được cân nhắc.

- **Trẻ em và trẻ vị thành niên:**

Hiệu quả và khả năng dung nạp của perindopril, sử dụng đơn độc hoặc kết hợp, ở trẻ em và trẻ vị thành niên chưa được chứng minh.

- **Nguy cơ hạ huyết áp động mạch và/ hoặc suy thận (trong trường hợp có suy tim, mất nước và các chất điện giải,...):**

Việc kích thích mạnh hệ thống renin – angiotensin – aldosteron đã được quan sát thấy, đặc biệt trong trường hợp mất nước và các chất điện giải đáng kể (do chế độ ăn kiêng khắt khe

không có muối hoặc do điều trị lợi tiểu kéo dài), ở bệnh nhân có huyết áp lúc khởi trị thấp, hẹp động mạch thận, suy tim sung huyết hoặc bệnh xơ gan kèm phù và cổ trướng.

Việc ức chế hệ thống này bằng cách dùng thuốc ức chế enzym chuyển có thể gây hạ huyết áp đột ngột và/ hoặc tăng nồng độ creatinin huyết tương, đặc biệt ở thời điểm bắt đầu điều trị và trong 2 tuần điều trị đầu tiên dẫn đến sự suy giảm chức năng thận.

Đôi khi hiện tượng này xảy ra cấp tính vào thời điểm khởi trị, mặc dù hiếm khi xảy ra, và cũng ở những thời điểm khác nhau. Trong những trường hợp đó, việc điều trị nên được bắt đầu với liều thấp và tăng dần liều.

- **Người cao tuổi:**

Cần kiểm tra chức năng thận và nồng độ kali huyết trước khi bắt đầu điều trị. Sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng huyết áp của bệnh nhân, đặc biệt trong trường hợp mất nước và điện giải, nhằm tránh hạ huyết áp đột ngột.

- **Bệnh nhân mắc chứng xơ vữa động mạch:**

Nguy cơ hạ huyết áp có thể xảy ra trên tất cả bệnh nhân, nhưng cần đặc biệt thận trọng với bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cơ tim hoặc tuần hoàn não không đáp ứng đủ, cần bắt đầu điều trị với liều thấp ở những bệnh nhân này.

- **Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận:**

Điều trị tăng huyết áp do hẹp động mạch thận bằng cách nong mạch. Tuy nhiên, các thuốc ức chế enzym chuyển có thể có hiệu quả đối với bệnh nhân có biểu hiện tăng huyết áp do hẹp động mạch thận đang chờ phẫu thuật hoặc trong trường hợp không thể phẫu thuật.

Trường hợp APIPERIN Ex 5/ 1,25 được kê cho bệnh nhân có tiền sử hoặc nghi ngờ hẹp động mạch thận, việc điều trị cần tiến hành ở bệnh viện với liều thấp và cần kiểm soát chức năng thận và nồng độ kali, do một số bệnh nhân có tiến triển suy thận có phục hồi khi ngừng điều trị.

- **Suy tim/ Suy tim nặng:**

Ở bệnh nhân suy tim nặng (độ IV), cần khởi đầu điều trị dưới sự giám sát chặt chẽ và giảm liều. Không nên dùng việc điều trị bằng thuốc ức chế beta ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm thiếu năng động mạch vành. Các chất ức chế enzym chuyển nên được bổ sung vào liệu trình điều trị bằng thuốc chẹn beta.

- **Bệnh nhân đái tháo đường:**

Trên những bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin (khuyến hướng tăng tự phát mức kali máu), nên khởi đầu điều trị dưới sự giám sát chặt chẽ của nhân viên y tế và liều thấp.

Nên theo dõi chặt chẽ mức đường máu ở những bệnh nhân đái tháo đường đã điều trị bằng thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin trước đó, cụ thể là trong tháng đầu tiên điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển.

- **Chủng tộc:**

Tương tự các thuốc ức chế enzym chuyển khác, tác dụng hạ huyết áp của perindopril có thể kém hiệu quả hơn trên các bệnh nhân da đen, có thể là do tỷ lệ hoạt tính renin huyết tương thấp ở các bệnh nhân da đen tăng huyết áp cao hơn.

- **Phẫu thuật/ gây mê:**

Các thuốc ức chế enzym chuyển có thể gây hạ huyết áp trong trường hợp phải gây mê, đặc biệt khi gây mê bằng thuốc có khả năng gây hạ huyết áp. Do đó nên ngừng dùng thuốc một ngày trước phẫu thuật nếu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển tác dụng kéo dài như perindopril.

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

Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển cho các bệnh nhân tắc nghẽn dòng máu đi ra từ thất trái.

- **Suy gan:**

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

- **Tăng kali huyết:**

Tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển, bao gồm perindopril. Các thuốc ức chế enzym chuyển có thể gây tăng kali huyết do ức chế sự giải phóng aldosteron. Tác dụng này thường không đáng kể trên các bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Các yếu tố nguy cơ làm tăng kali huyết bao gồm suy thận, suy giảm chức năng thận, tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường, bệnh nhân có các biến cố đi kèm, đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren, amilorid), các chế phẩm bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali; hoặc bệnh nhân dùng các thuốc khác làm tăng kali huyết (ví dụ heparin, co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), các thuốc ức chế enzym chuyển khác, thuốc ức chế thụ thể angiotensin, acid acetylsalicylic ≥ 3 g/ ngày, thuốc ức chế chọn lọc COX-2 và NSAIDs ức chế không chọn lọc, các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim) và đặc biệt là các thuốc kháng aldosteron hoặc ức chế thụ thể angiotensin.

Việc sử dụng các chế phẩm bổ sung kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali, đặc biệt là trên các bệnh nhân suy thận, có thể làm tăng đáng kể nồng độ kali huyết. Tăng kali huyết có thể nghiêm trọng, đôi khi có thể gây loạn nhịp dẫn đến tử vong. Thận trọng khi sử dụng thuốc lợi tiểu giữ kali và thuốc ức chế thụ thể angiotensin cho các đối tượng đang điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, cần tiến hành theo dõi nồng độ kali huyết và chức năng thận. Nếu việc dùng đồng thời các thuốc nói trên được coi là cần thiết, cần sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết.

Liên quan đến indapamide

Cân bằng nước và điện giải

- **Nồng độ natri**

Cần kiểm tra các thông số này trước khi bắt đầu điều trị, sau đó kiểm tra định kỳ.

Giảm nồng độ natri có thể khởi đầu không có triệu chứng và do đó việc kiểm tra thường xuyên thông số này là đặc biệt quan trọng.

Kiểm tra cần tiến hành thường xuyên hơn ở người già và bệnh nhân xơ gan. Bất kỳ việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu nào cũng có thể gây hạ natri máu, đôi khi có hậu quả rất nghiêm trọng.

Hạ natri máu với giảm thể tích máu có thể dẫn đến mất nước và hạ huyết áp thể đứng. Mất đồng thời các ion clorid có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa bù thứ cấp: tỷ lệ mắc và mức độ của tác dụng này là nhẹ.

- **Nồng độ kali**

Hạ kali huyết là nguy cơ chính khi dùng các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan tới nhóm thiazide. Hạ kali huyết có thể gây rối loạn cơ. Các trường hợp tiêu cơ vân đã được báo cáo, chủ yếu là trong trường hợp hạ kali huyết nặng.

Cần ngăn ngừa nguy cơ bắt đầu hạ kali huyết ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao như người cao tuổi và/ hoặc bệnh nhân suy dinh dưỡng, dù có hay không có sử dụng nhiều thuốc cùng lúc, bệnh nhân xơ gan có phù và cổ trướng, bệnh nhân bị bệnh mạch vành và bệnh nhân suy tim. Trong những trường hợp đó, nồng độ hạ kali huyết sẽ làm gia tăng độc tính trên tim mạch của glycosid tim và nguy cơ loạn nhịp tim.

Bệnh nhân có khoảng QT kéo dài cũng có nguy cơ, mặc dù nguyên nhân là bẩm sinh hay do quá trình điều trị. Hạ kali huyết kèm nhịp tim chậm sẽ làm gia tăng nguy cơ khởi phát rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt là nguy cơ xoắn đỉnh, có thể dẫn đến tử vong.

Trong tất cả các trường hợp, cần thường xuyên kiểm tra nồng độ kali huyết. Lần đo kali huyết đầu tiên nên được tiến hành trong tuần đầu điều trị. Nếu nồng độ kali huyết thấp, cần hiệu chỉnh liều. Hạ kali huyết liên quan đến hạ magesi huyết thanh có thể khó điều trị, trừ khi nồng độ magesi huyết thanh được điều chỉnh về mức bình thường.

- **Nồng độ calci huyết**

Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và liên quan tới nhóm thiazide có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu, gây ra sự tăng nhẹ và thoáng qua nồng độ calci huyết. Sự tăng đáng kể nồng độ calci có thể liên quan tới chứng cường tuyến cận giáp chưa được chẩn đoán. Trong trường hợp đó, cần ngưng việc dùng thuốc trước khi kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

- **Nồng độ magesi huyết thanh**

Các thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan thiazide bao gồm indapamide gây tăng bài tiết magesi qua nước tiểu, dẫn đến hạ magesi huyết.

- **Đường huyết**

Kiểm soát nồng độ glucose máu là quan trọng ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt khi nồng độ kali thấp.

- **Acid uric**

Bệnh nhân có nồng độ acid uric trong máu cao sẽ có khuynh hướng dễ mắc bệnh gút.

- **Chức năng thận và thuốc lợi tiểu:**

Các thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan thiazide chỉ phát huy toàn bộ hiệu quả khi chức năng thận bình thường hoặc chỉ suy thận nhẹ (mức creatinin thấp hơn khoảng 25 mg/l , tương đương $220 \mu\text{mol/l}$ ở người lớn).

Ở người cao tuổi, giá trị creatinin huyết tương cần được hiệu chỉnh theo độ tuổi, cân nặng và giới tính của bệnh nhân theo công thức Cockcroft:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng} / 0,814 \times \text{nồng độ creatinin huyết tương}$$

Trong đó: Tuổi (năm)

Cân nặng (kg)

Nồng độ creatinin huyết tương ($\mu\text{mol/l}$).

Công thức này phù hợp với bệnh nhân nam cao tuổi, ở bệnh nhân nữ cần nhân kết quả với 0,85.

Mất nước và muối do dùng thuốc lợi tiểu có thể gây ra giảm thể tích tuần hoàn khi bắt đầu điều trị, dẫn đến giảm thể tích lọc cầu thận. Điều này gây tăng urê và creatinin huyết. Sự suy giảm chức năng thận tạm thời này không gây hậu quả bất lợi ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, tuy nhiên có thể làm trầm trọng thêm ở bệnh nhân bị suy thận trước đó.

- **Vận động viên**

Các vận động viên cần lưu ý rằng thuốc này chứa thành phần có thể cho kết quả dương tính với xét nghiệm doping.

- **Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính và/ hoặc tăng nhãn áp góc đóng cấp tính (Glaucoma)**

Sulfonamide và các dẫn chất sulfonamide có thể gây ra phản ứng đặc trưng, dẫn đến tràn dịch màng mạch với khiếm thị, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp cấp tính góc đóng.

Các triệu chứng của những rối loạn mắt này bao gồm khởi phát cấp tính như giảm thị lực, mờ mắt hoặc đau mắt. Các triệu chứng thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu sử dụng thuốc.

Bệnh tăng nhãn áp góc đóng không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị chính là dùng uống thuốc cản sớm cản tốt. Cần nhắc điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật nhanh nếu áp lực nội nhãn không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ làm tiến triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

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

- Với các tác động đã được chứng minh của từng thành phần trong phối hợp này trên phụ nữ có thai, không khuyến cáo sử dụng APIPERIN Ex 5/ 1,25 trong ba tháng đầu mang thai. Chống chỉ định dùng APIPERIN Ex 5/ 1,25 từ tháng thứ tư trở đi của giai đoạn mang thai.
- Chống chỉ định dùng APIPERIN Ex 5/ 1,25 khi cho con bú. Trên cơ sở xem xét tầm quan trọng của liệu pháp điều trị này trên người mẹ, cần quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc APIPERIN Ex 5/ 1,25.

Phụ nữ có thai và có khả năng mang thai:

Liên quan đến Perindopril:

- Không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển trong ba tháng đầu thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển từ sau tháng thứ ba của thai kỳ.
- Bảng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được xác định, tuy nhiên không thể loại trừ khả năng có sự tăng nhẹ nguy cơ này.
- Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển là cần thiết, bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai cần chuyển sang liệu pháp thay thế đã có bằng chứng về tính an toàn để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai. Khi được chẩn đoán mang thai, việc điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển nên ngừng ngay lập tức và thay thế bằng liệu pháp thích hợp.
- Việc dùng thuốc ức chế enzym chuyển từ sau tháng thứ ba của quá trình mang thai được cho là gây độc tính trên thai nhi (giảm chức năng thận, ít dịch ối, chậm phát triển khung xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Trường hợp phụ nữ mang thai từ tháng thứ tư trở đi có sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển, khuyến cáo bệnh nhân siêu âm kiểm tra chức năng thận và kiểm tra hộp sọ.

- Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển nên được theo dõi chặt chẽ để tránh tình trạng hạ huyết áp.

Liên quan đến Indapamide:

- Không có hoặc có hạn chế dữ liệu (kết quả với < 300 phụ nữ có thai) về việc sử dụng indapamide ở phụ nữ có thai. Việc sử dụng kéo dài thuốc lợi tiểu nhóm thiazide trên phụ nữ mang thai từ tháng thứ bảy của thai kỳ có thể làm giảm thể tích huyết tương của người mẹ cũng như cung ứng máu từ cung-nhau thai, điều này có thể gây ra chứng thiếu máu cục bộ tử cung – nhau thai và làm chậm sự phát triển của thai nhi.
- Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy các tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp có liên quan tới độc tính sinh sản.
- Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất nên tránh sử dụng indapamide trong thời gian có thai.

Phụ nữ cho con bú:

Không khuyến cáo sử dụng thuốc trong thời gian cho con bú.

- Chống chỉ định dùng APIPERIN Ex 5/ 1,25 khi cho con bú. Trên cơ sở xem xét tầm quan trọng của liệu pháp điều trị này trên người mẹ, cần quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc APIPERIN Ex 5/ 1,25.

Liên quan tới perindopril

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

Liên quan tới indapamide

- Còn thiếu dữ liệu về việc bài tiết của indapamide/các chất chuyển hóa qua sữa mẹ. Quá mẫn với các thuốc là dẫn chất của sulfonamide và hạ kali máu có thể xảy ra. Nguy cơ đối với trẻ mới sinh/sơ sinh chưa được loại trừ.
- Indapamide liên quan chặt chẽ tới thuốc lợi tiểu nhóm thiazide, nhóm thuốc này có khả năng làm giảm hoặc thậm chí ngừng việc tiết sữa nếu dùng trong giai đoạn cho con bú. Chống chỉ định dùng indapamide trong thời gian cho con bú.

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

Cả hai hoạt chất của thuốc là perindopril và indapamide và APIPERIN Ex 5/ 1,25 đều không ảnh hưởng đến sự tỉnh táo. Nhưng có một số phản ứng phụ liên quan đến hạ huyết áp có thể xảy ra ở một số bệnh nhân, đặc biệt là giai đoạn đầu của quá trình điều trị hoặc khi kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác. Trong trường hợp này, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

❖ Tương tác thuốc:

Liên quan tới perindopril và indapamide

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời:

- Lithium: Tăng có hồi phục nồng độ lithium huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithium với các thuốc ức chế enzym chuyển. Không khuyến cáo sử dụng phối hợp perindopril và indapamide với lithium, nhưng nếu việc phối hợp này cần thiết, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ lithium huyết thanh.

Đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời:

- Baclofen: Tăng tác dụng hạ huyết áp. Theo dõi huyết áp và hiệu chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp nếu cần thiết.
- Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) (bao gồm acid acetylsalicylic $\geq 3g$ / ngày): Khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển với các thuốc kháng viêm không steroid (ví dụ acid acetylsalicylic liều kháng viêm, NSAIDs ức chế chọn lọc COX-2 và ức chế không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp có thể bị suy giảm. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển và NSAIDs có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết, đặc biệt trên những bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận trước đó. Sự phối hợp này cần được áp dụng thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi.

Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và nên theo dõi chức năng thận khi khởi trị và định kỳ sau đó.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời:

- Thuốc chống trầm cảm giống imipramide (thuốc chống trầm cảm ba vòng), thuốc an thần: Tăng tác dụng hạ huyết áp và nguy cơ hạ huyết áp thể đứng (tác dụng phụ).

Liên quan tới perindopril

- Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc phong tỏa kép hệ renin – angiotensin – aldosteron (RAAS) thông qua sử dụng kết hợp các thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có tần suất xảy ra các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) cao hơn so với sử dụng thuốc tác động lên RAAS đơn lẻ.

- Các thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch:

Chống chỉ định sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển với sacubitril/ valsartan vì làm tăng nguy cơ phù mạch. Nếu chuyển đổi điều trị giữa sacubitril/ valsartan và perindopril, liệu pháp điều trị sau cần cách ít nhất 36 giờ kể từ liều cuối cùng của thuốc dùng trước đó.

- Các thuốc tăng kali huyết:

Mặc dù nồng độ kali huyết thường được duy trì trong giới hạn bình thường, tăng kali huyết có thể xảy ra ở một số bệnh nhân điều trị với APIPERIN Ex 5/ 1,25. Một số thuốc hoặc phương pháp điều trị có thể làm tăng nguy cơ tăng kali huyết như: aliskiren, muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolactone, triamterene hoặc amiloride), thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II, NSAIDs, heparin, thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim và cotrimoxazole (trimethoprim/ sulfamethoxazole), vì trimethoprim được biết như là một thuốc lợi tiểu giữ kali giống amiloride. Sử dụng kết hợp các thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali huyết. Vì vậy, sử dụng đồng thời APIPERIN Ex 5/ 1,25 với các thuốc được đề cập ở trên không được khuyến cáo. Nếu việc sử dụng đồng thời được chỉ định, cần sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời:

- Aliskiren: Các bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali huyết, suy chức năng thận, bệnh tim mạch và tử vong tăng lên.
- Các phương pháp điều trị ngoài cơ thể: Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến máu tiếp xúc với các bề mặt mang điện tích âm như thẩm tách hoặc lọc máu bằng một số màng lọc tốc độ cao

nhất định (như màng polyacrylonitril) và loại bỏ lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphate do làm tăng nguy cơ phản ứng mẫn cảm. Nếu việc điều trị này được yêu cầu, cần cân nhắc sử dụng loại màng lọc khác hoặc một thuốc chống tăng huyết áp khác.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời:

- Aliskiren: Ở những bệnh nhân không bị đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali máu, suy giảm chức năng thận và bệnh tim mạch và tử vong tăng.
- Điều trị đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển với thuốc ức chế thụ thể angiotensin: Đã có báo cáo trong y văn rằng các bệnh nhân bị bệnh xơ vữa động mạch, suy tim hoặc đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích, sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin có tần suất hạ huyết áp, ngất, tăng kali huyết, suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) cao hơn so với việc sử dụng một thuốc đơn lẻ tác động lên hệ renin – angiotensin – aldosteron.

Phong tỏa kép (ví dụ bằng cách kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II) nên được sử dụng riêng lẻ để theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali huyết và huyết áp.

- Estramustine: Nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn như phù mạch.
- Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ triamterene, amiloride...), kali (dạng muối): Tăng nồng độ kali máu (có khả năng dẫn tới tử vong), đặc biệt với bệnh nhân bị suy thận (tác dụng hiệp đồng tăng kali máu). Sử dụng đồng thời perindopril với các thuốc đề cập ở trên là không được khuyến cáo. Nếu được chỉ định sử dụng đồng thời, cần thận trọng và thường xuyên kiểm tra nồng độ kali huyết thanh. Đối với sử dụng spironolactone để điều trị suy tim, xem thêm phần *Đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời*.

Đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời

- Thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết đường uống): Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển với thuốc điều trị đái tháo đường có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của thuốc. Biểu hiện hạ đường huyết có thể xảy ra trong các tuần đầu điều trị kết hợp và ở các bệnh nhân suy thận.
- Các thuốc lợi tiểu không giữ kali: Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, và nhất là ở những bệnh nhân có giảm thể tích và/hoặc muối, có thể bị giảm huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Các tác dụng hạ huyết áp có khả năng bị giảm khi dùng điều trị bằng thuốc lợi tiểu, tăng thể tích hoặc lượng muối đưa vào, cần bắt đầu điều trị với liều thấp perindopril và tăng liều từ từ.

Với tăng huyết áp động mạch, điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó có thể gây ra giảm muối/ thể tích, hoặc là phải dùng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, với trường hợp này, một thuốc lợi tiểu không giữ kali có thể được sử dụng lại sau đó, hoặc là thuốc ức chế enzym chuyển phải được bắt đầu với liều thấp và tăng liều từ từ.

Với suy tim sung huyết điều trị bằng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển nên được bắt đầu điều trị với liều rất thấp, sau đó có thể giảm liều của thuốc lợi tiểu không giữ kali dùng cùng.

Với tất cả các trường hợp, chức năng thận (nồng độ creatinin) phải được theo dõi trong vài tuần đầu tiên điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển.

- Thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenone, spironolactone): Với eplerenone hoặc spironolactone liều từ 12,5 – 50 mg mỗi ngày và thuốc ức chế enzym chuyển với liều thấp:
- + Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu < 40%, và đã điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển và lợi tiểu quai trước đó, nguy cơ tăng kali máu có thể gây tử vong, đặc biệt là trong trường hợp không tuân thủ các khuyến cáo khi kê đơn về sự kết hợp này.
- + Trước khi bắt đầu điều trị kết hợp, kiểm tra sự có xuất hiện tăng kali máu và suy thận.
- + Khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ kali máu và creatinin máu 1 lần mỗi tuần trong tháng đầu điều trị và sau đó là mỗi tháng.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời

- Các thuốc hạ huyết áp và thuốc giãn mạch: sử dụng đồng thời với các thuốc này có thể tăng tác dụng hạ huyết áp của perindopril. Sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác, có thể làm giảm huyết áp hơn nữa.
- Allopurinol, thuốc kim hãm tế bào hoặc thuốc ức chế miễn dịch, corticosteroid tác dụng toàn thân hoặc procainamide: Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển có thể làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu.
- Các thuốc gây mê: Thuốc ức chế enzym chuyển có thể làm gia tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc gây mê.
- Các thuốc kích thích giao cảm: các thuốc kích thích giao cảm có thể làm giảm các tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế enzym chuyển.
- Vàng: Phản ứng nitrioid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) được báo cáo hiếm gặp ở những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời vàng dạng tiêm (natri aurothiomalate) và thuốc ức chế enzym chuyển bao gồm perindopril.

Liên quan tới indapamide

Đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời:

- Các thuốc có nguy cơ gây xoắn đỉnh: Do nguy cơ hạ kali huyết, indapamide nên sử dụng thận trọng khi phối hợp với các thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol), một số thuốc an thần nhóm phenothiazine (chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), nhóm benzamide (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), nhóm butyrophenone (droperidol, haloperidol), các thuốc an thần khác (pimozide), các thuốc khác (bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, vincamine tiêm tĩnh mạch, methadone, astemizole, terfenadine). Theo dõi khoảng QT để phòng ngừa hạ kali huyết và hiệu chỉnh liều nếu cần thiết.
- Các thuốc làm hạ kali: Amphotericin B (đường tĩnh mạch), glucocorticoid và mineralocorticoid (đường toàn thân), tetracosactide, thuốc nhuận tràng có tác dụng kích thích: Tăng nguy cơ hạ kali máu (tác động cộng hợp). Theo dõi nồng độ kali, và điều chỉnh nếu cần thiết, đặc biệt cần cân nhắc ở các trường hợp điều trị với digitalis. Thuốc nhuận tràng có tác dụng kích thích không nên được sử dụng.

- Các chế phẩm digitalis: Nồng độ kali thấp làm tăng độc tính của digitalis. Nồng độ kali và điện tâm đồ cần được theo dõi và xem xét lại việc điều trị nếu cần thiết.
- Allopurinol: sử dụng đồng thời với indapamide có thể làm tăng phản ứng mẫn cảm với allopurinol.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời:

- Các thuốc lợi tiểu giữ kali (amiloride, spironolactone, triamterene): trong khi phối hợp này là hữu ích với một số bệnh nhân, tình trạng hạ kali máu hoặc tăng kali máu vẫn có thể xảy ra (đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận hoặc đái tháo đường). Cần kiểm soát kali huyết tương và điện tâm đồ, nếu cần thiết, xem xét lại việc điều trị.
- Metformin: gây nhiễm acid lactic do metformin gây ra bởi suy thận có liên quan đến các thuốc lợi tiểu và đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Không sử dụng metformin khi nồng độ creatinin huyết thanh vượt quá 15 mg/L (135 micromol/L) ở nam giới và 12 mg/L (110 micromol/L) ở phụ nữ.
- Thuốc cản quang chứa iod: Trong trường hợp mất nước do lợi tiểu, tăng nguy cơ suy thận cấp tính, đặc biệt khi dùng liều cao thuốc cản quang chứa iod. Bù nước nên được tiến hành trước khi sử dụng thuốc cản quang chứa iod.
- Calci (dạng muối): Nguy cơ tăng nồng độ calci do sự suy giảm đào thải calci qua nước tiểu.
- Ciclosporin, tacrolimus: Nguy cơ tăng nồng độ creatinin không có sự thay đổi nồng độ ciclosporin lưu thông, ngay cả khi không có sự suy giảm muối và nước.
- Các corticosteroid, tetracosactide (dạng uống tác dụng toàn thân): giảm tác dụng hạ huyết áp (ứ muối và nước do các corticosteroid).

❖ Tương kỵ thuốc:

Không áp dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

- Việc dùng perindopril sẽ ức chế trục renin-angiotensin-aldosterone và dẫn đến giảm lượng kali mất đi do indapamide. 4% số bệnh nhân điều trị với perindopril arginin/ indapamide 5/ 1,25 bị hạ kali máu (nồng độ kali < 3,4 mmol/L).
- Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là:
 - + Với perindopril: chóng mặt, nhức đầu, dị cảm, rối loạn vị giác, giảm thị lực, ù tai, hạ huyết áp, ho, khó thở, đau bụng, táo bón, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, ngứa, phát ban, chuột rút và suy nhược.
 - + Với indapamide: hạ kali huyết, phản ứng quá mẫn, chủ yếu là biểu hiện trên da, ở những bệnh nhân có cơ địa dễ bị dị ứng, hen suyễn và phát ban dát sần từ trước.
- Các phản ứng có hại được phân loại theo tần suất như sau: rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10000$), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Perindopril	Indapamide
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn nội tiết	Hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (SIADH- Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)	Hiếm gặp	-
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu ái toan	Ít gặp*	-
	Mất bạch cầu hạt	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Thiếu máu bất sản	-	Rất hiếm gặp
	Giảm bạch cầu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Giảm bạch cầu trung tính	Rất hiếm gặp	-
	Thiếu máu tan huyết	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn (các phản ứng, chủ yếu là biểu hiện trên da, ở các bệnh nhân có cơ địa dễ bị dị ứng và hen suyễn)	-	Thường gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết	Ít gặp *	-
	Tăng kali huyết, có thể hồi phục khi ngừng sử dụng	Ít gặp *	-
	Hạ natri huyết	Ít gặp*	Chưa rõ tần suất
	Hạ clo huyết	-	Hiếm gặp
	Hạ magesi huyết	-	Hiếm gặp
	Tăng calci huyết	-	Rất hiếm gặp
	Hạ kali huyết	-	Thường gặp

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Perindopril	Indapamide
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	Ít gặp	-
	Thay đổi tâm trạng	Ít gặp	-
	Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp	-
	Hoang mang	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn thần kinh	Chóng mặt	Thường gặp	-
	Đau đầu	Thường gặp	Hiếm gặp
	Rối loạn vị giác	Thường gặp	-
	Dị cảm	Thường gặp	Hiếm gặp
	Mơ màng	Ít gặp	-
	Ngất	Ít gặp *	Chưa rõ tần suất
	Đột quỵ có thể thứ phát sau hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm gặp	-
	Khả năng khởi phát bệnh não gan trong trường hợp suy gan	-	Chưa rõ tần suất
Rối loạn thị giác	Suy giảm thị lực	Thường gặp	Chưa rõ tần suất
	Cận thị	-	Chưa rõ tần suất
	Bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính	-	Chưa rõ tần suất
	Tràn dịch màng mạch	-	Chưa rõ tần suất
	Mờ mắt	-	Chưa rõ tần suất
Rối loạn tai và mê đạo	Chóng mặt	Thường gặp	Hiếm gặp
	Ù tai	Thường gặp	-

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Perindopril	Indapamide
Rối loạn trên tim	Đánh trống ngực	Ít gặp*	-
	Nhịp tim nhanh	Ít gặp*	-
	Cơn đau thắt ngực	Rất hiếm gặp	-
	Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất, rung nhĩ)	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Nhồi máu cơ tim có thể xảy ra thứ phát sau hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm gặp	-
	Xoắn đỉnh (có khả năng gây tử vong)	-	Chưa rõ tần suất
Rối loạn hệ mạch	Hạ huyết áp (và các tác dụng liên quan đến hạ huyết áp)	Thường gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm mạch máu	Ít gặp*	-
	Đỏ bừng	Hiếm gặp *	-
	Hội chứng Raynaud	Chưa rõ tần suất	-
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho khan	Thường gặp	-
	Khó thở	Thường gặp	-
	Có thắt phế quản	Ít gặp	-
	Viêm phổi ưa eosin	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng	Thường gặp	-
	Táo bón	Thường gặp	Hiếm gặp
	Tiêu chảy	Thường gặp	-
	Khó tiêu	Thường gặp	-
	Buồn nôn	Thường gặp	Hiếm gặp

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Perindopril	Indapamide
	Nôn	Thường gặp	Ít gặp
	Khô miệng	Ít gặp	Hiếm gặp
	Viêm tụy	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn gan mật	Viêm gan	Rất hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
	Bất thường chức năng gan	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Thường gặp	-
	Phát ban	Thường gặp	-
	Phát ban dạng dát sần	-	Thường gặp
	Mày đay	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Phù mạch	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Ban xuất huyết	-	Ít gặp
	Tăng tiết mồ hôi	Ít gặp	-
	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	Ít gặp*	Chưa rõ tần suất
	Bọng nước	Ít gặp*	
	Bệnh vẩy nến trầm trọng hơn	Hiếm gặp*	-
	Hồng ban đa dạng	Rất hiếm gặp	-
	Hoại tử thượng bì nhiễm độc	-	Rất hiếm gặp
	Hội chứng Stevens Johnson	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút	Thường gặp	Chưa rõ tần suất
	Làm xấu đi tình trạng bệnh lupus ban đỏ lan tỏa cấp tính đã có trước đó	-	Chưa rõ tần suất

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Perindopril	Indapamide
	Đau khớp	Ít gặp*	
	Đau cơ	Ít gặp*	Chưa rõ tần suất
	Yếu cơ	-	Chưa rõ tần suất
	Tiểu cơ vận	-	Chưa rõ tần suất
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy thận	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Suy thận cấp tính	Hiếm gặp	-
	Vô niệu/ Thiếu niệu	Hiếm gặp*	-
Rối loạn cơ quan sinh sản và tuyến vú	Liệt dương	Ít gặp	Ít gặp
Rối loạn chung	Suy nhược cơ thể	Thường gặp	-
	Đau ngực	Ít gặp*	-
	Khó chịu	Ít gặp*	-
	Phù ngoại biên	Ít gặp*	-
	Sốt	Ít gặp*	-
	Mệt mỏi	-	Hiếm gặp
Xét nghiệm/ Chẩn đoán	Tăng ure huyết	Ít gặp*	-
	Tăng creatinin huyết	Ít gặp*	-
	Tăng bilirubin máu	Hiếm gặp	-
	Tăng enzym gan	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
	Giảm hemoglobin và giảm hematocrit	Rất hiếm gặp	-

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Perindopril	Indapamide
	Tăng đường huyết	-	Chưa rõ tần suất
	Tăng acid uric máu	-	Chưa rõ tần suất
	Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	-	Chưa rõ tần suất
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng	Mất thăng bằng	Ít gặp*	-

* Tần suất được tính toán từ các thử nghiệm lâm sàng đối với các tác dụng không mong muốn được phát hiện từ báo cáo tự phát.

Trong nghiên cứu phase II và phase III về ảnh hưởng của indapamide lên nồng độ kali huyết tương, kết quả cho thấy tác dụng phụ thuộc vào liều của indapamide:

- + Indapamide 1,5 mg: Nồng độ kali huyết < 3,4 mmol/l xảy ra trên 10% bệnh nhân và nồng độ kali huyết < 3,2 mmol/l trên 4% bệnh nhân sau 4 – 6 tuần điều trị. Sau 12 tuần điều trị, mức giảm trung bình của kali huyết là 0,23 mmol/l.
- + Indapamide 2,5 mg: Nồng độ kali huyết < 3,4 mmol/l xảy ra trên 25% bệnh nhân và nồng độ kali huyết < 3,2 mmol/l trên 10% bệnh nhân sau 4 – 6 tuần điều trị. Sau 12 tuần điều trị, mức giảm trung bình của kali huyết là 0,41 mmol/L.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại khi sử dụng thuốc, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (báo cáo ADR online tại địa chỉ <http://baocaoadr.vn>).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều:

- Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất trong trường hợp quá liều là hạ huyết áp, đôi khi kèm theo buồn nôn, nôn, chuột rút, chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn tâm thần, tiểu ít có thể tiến triển thành vô niệu (do giảm thể tích tuần hoàn). Rối loạn muối và nước (nồng độ muối thấp, nồng độ kali thấp) có thể xảy ra.

Cách xử trí:

- Biện pháp đầu tiên cần thực hiện là nhanh chóng thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể qua đường tiêu hóa bằng cách rửa dạ dày hoặc uống than hoạt tính, sau đó bù dịch và cân bằng điện giải tại trung tâm chuyên khoa cho đến khi các chỉ số này trở lại bình thường.
- Nếu xảy ra hạ huyết áp đáng kể, đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa với đầu hạ thấp. Nếu cần tiến hành truyền tinh mạch nước muối đẳng trương, hoặc có thể sử dụng các biện pháp tăng thể tích tuần hoàn.
- Dạng có hoạt tính của perindopril là perindoprilat nên được thẩm phân.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm tác dụng dược lý : Perindopril và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC : C09BA04.

- APIPERIN Ex là sự phối hợp của perindopril arginine (là thuốc ức chế enzym chuyển) với indapamide (là thuốc lợi tiểu nhóm chlorosulphamoyl).
- Những tính chất dược lý của thuốc là tính chất dược lý của mỗi thành phần xét riêng, thêm vào đó là tác dụng hiệp đồng của hai thành phần mang lại.

Cơ chế tác dụng dược lý:

Liên quan tới APIPERIN Ex 5/ 1,25 :

APIPERIN 5/ 1,25 tạo tác dụng hiệp đồng chống tăng huyết áp của hai thành phần trên.

Liên quan tới perindopril:

- Perindopril ức chế enzym chuyển, enzym chuyển hóa angiotensin I thành angiotensin II (là chất co mạch); ngoài ra, enzym này kích thích tiết ra aldosterone từ vỏ thượng thận và còn kích thích sự giáng hóa bradykinin (là chất làm giãn mạch) thành các heptapeptid mất hoạt tính.
- Điều đó dẫn đến:
 - + Giảm tiết aldosterone.
 - + Tăng hoạt tính của renin huyết tương, vì aldosterone không còn tác dụng điều hòa ngược.
 - + Giảm sức cản của toàn bộ mạch máu ngoại vi, ưu tiên tác dụng trên hệ mạch nền ở cơ và ở thận, không kèm theo giữ muối và nước hoặc phản xạ nhịp tim nhanh khi dùng dài ngày.
 - + Tác dụng chống tăng huyết áp của perindopril cũng thấy xuất hiện ở những bệnh nhân có nồng độ renin thấp hoặc bình thường.
- Perindopril thể hiện tác dụng thông qua chất chuyển hoá có hoạt tính của nó là perindoprilat. Các chất chuyển hoá khác không còn hoạt tính.
- Perindopril làm giảm công tim do:
 - + Làm giãn tĩnh mạch, có thể do làm thay đổi chuyển hoá của các prostaglandin: làm giảm tiền gánh.
 - + Làm giảm sức cản của hệ mạch máu ngoại vi: Giảm hậu gánh.
- Những nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân suy tim cho thấy:
 - + Có giảm áp lực đổ đầy của tâm thất phải và trái.
 - + Giảm sức cản của toàn bộ hệ mạch máu ngoại vi.
 - + Làm tăng cung lượng tim và cải thiện chỉ số tim.
 - + Tăng lưu lượng máu trong cơ.
 - + Các kết quả trong các thử nghiệm vận động cũng được cải thiện.

Liên quan tới indapamide:

- Indapamide là dẫn xuất sulfonamide có một nhân indole, có liên quan về dược lý với nhóm thuốc lợi tiểu thiazide. Indapamide ức chế sự tái hấp thu natri qua đoạn pha loãng của vỏ thận. Thuốc này làm tăng sự bài tiết natri và chloride qua nước tiểu và cũng làm tăng bài tiết một phần kali và magesi, qua đó làm tăng lượng nước tiểu bài tiết và có tác dụng làm hạ huyết áp.

Các tác dụng dược lý:

Liên quan tới Perindopril/ indapamide 5 mg/ 1,25 mg

- Ở bệnh nhân tăng huyết áp ở mọi lứa tuổi, Perindopril/indapamide 5 mg/ 1,25 mg có tác dụng chống tăng huyết áp phụ thuộc liều trên huyết áp động mạch tâm thu và tâm trương cả khi nằm ngửa hoặc khi đứng. Tác dụng chống tăng huyết áp này kéo dài tới 24 giờ. Sự giảm huyết áp đạt được trong vòng chưa đầy một tháng mà không xảy ra quen thuốc nhanh, dùng điều trị không gây tác dụng hồi ứng. Trong các thử nghiệm lâm sàng, phối hợp perindopril với indapamide sẽ tạo tác dụng hiệp đồng về chống tăng huyết áp có liên quan tới hiệu lực của từng thuốc khi dùng riêng lẻ.
- Pixel, một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng so sánh với enalapril, dựa trên siêu âm tim, là nghiên cứu để đánh giá hiệu quả của phối hợp perindopril/ indapamide trong việc làm giảm phì đại thất trái (LVH).
- Trong nghiên cứu Pixel, các bệnh nhân tăng huyết áp kèm phì đại thất trái (LVH) (được đánh giá bởi chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ ở bệnh nhân nam và $>100 \text{ g/m}^2$ ở bệnh nhân nữ), được chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm điều trị trong vòng 1 năm: hoặc dùng phối hợp perindopril tert-butylamine 2 mg (tương đương với 2,5 mg perindopril arginine)/ indapamide 0,625 mg hoặc dùng enalapril 10 mg, với 1 lần dùng trong ngày.
- Dựa trên mức huyết áp của bệnh nhân, liều dùng có thể được điều chỉnh tới liều perindopril tert-butylamine 8mg (tương đương với 10 mg perindopril arginine) và indapamide 2,5 mg hoặc enalapril 40 mg một lần dùng trong ngày. Chỉ có 34% các bệnh nhân duy trì liều điều trị perindopril tert-butylamine 2 mg (tương đương với 2,5 mg perindopril arginine)/ indapamide 0,625 mg (so với 20% bệnh nhân duy trì liều điều trị enalapril 10 mg).
- Vào cuối giai đoạn điều trị, chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) giảm nhiều hơn đáng kể ở nhóm dùng perindopril/ indapamide ($-10,1 \text{ g/m}^2$) so với ($-1,1 \text{ g/m}^2$) ở nhóm dùng enalapril trên tổng số bệnh nhân được phân ngẫu nhiên hoá. Sự khác biệt về chỉ số khối cơ thất trái giữa 2 nhóm là $-8,3 \text{ g/m}^2$ (CI 95% $(-11,5; -5,0)$, $p<0,0001$).
- Đánh giá về huyết áp, sự khác biệt giữa hai nhóm được phân ngẫu nhiên, là $-5,8 \text{ mmHg}$ (CI 95% $(-7,9; -3,7)$, $p<0,0001$) với huyết áp tâm thu và $-2,3 \text{ mmHg}$ (CI 95% $(-3,6; -0,9)$, $p=0,0004$) với huyết áp tâm trương, trong đó nhóm dùng perindopril/indapamide được kiểm soát tốt hơn.

Liên quan tới perindopril:

- Perindopril có tác dụng trên tất cả các mức độ của tăng huyết áp, từ nhẹ đến vừa hoặc nặng. Sự giảm huyết áp động mạch tâm thu và tâm trương đạt được ở cả tư thế nằm cũng như tư thế đứng.
- Tác dụng chống tăng huyết áp sau khi dùng một liều duy nhất sẽ đạt tối đa trong vòng 4 đến 6 giờ và kéo dài trong 24 giờ.
- Tác dụng phong bế enzym chuyển tồn tại sau 24 giờ vẫn đạt ở mức cao, còn khoảng 80%.

- Với những bệnh nhân có đáp ứng với thuốc, huyết áp sẽ được bình thường sau khoảng 1 tháng và duy trì được mà không có hiện tượng quen thuốc nhanh.
- Việc ngừng thuốc không gây tác dụng hồi ứng trên huyết áp.
- Perindopril có tính chất làm giãn mạch và phục hồi lại tính đàn hồi của các mạch máu chính, sửa chữa những thay đổi về hình thái mô học trong các động mạch tạo lực cản và làm giảm sự phì đại của tâm thất trái.
- Khi cần thiết, dùng thêm thuốc lợi tiểu thiazide sẽ cho tác dụng hiệp đồng cộng.
- Phối hợp một thuốc ức chế enzym chuyển với thuốc lợi tiểu thiazide sẽ làm giảm nguy cơ hạ kali máu do thuốc lợi tiểu tạo ra khi dùng riêng.

Liên quan tới indapamide:

- Dùng theo đơn trị liệu, indapamide có tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài trong 24 giờ. Tác dụng này đạt được ngay với các liều mà tác dụng lợi niệu là thấp nhất.
- Tác dụng chống tăng huyết áp của indapamide tỷ lệ thuận với mức độ cải thiện chức năng của động mạch và mức độ giảm sức cản của toàn bộ hệ mạch máu ngoại vi.
- Indapamide làm giảm phì đại tâm thất trái.
- Khi dùng quá liều thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu có liên quan đến thiazide, thì tác dụng chống tăng huyết áp duy trì ở mức bình nguyên trong khi các tác dụng có hại lại tăng. Vậy nếu điều trị không có hiệu quả, thì không nên tăng liều.
- Ngoài ra, việc dùng indapamide thuốc ngắn ngày, trung bình và dài ngày trên bệnh nhân tăng huyết áp đã được chứng minh:
 - + Không ảnh hưởng tới chuyển hoá lipid (triglyceride, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol)
 - + Không có ảnh hưởng tới chuyển hoá hydrat carbon, ngay cả ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường.

Dữ liệu về thử nghiệm lâm sàng phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS):

- + Hai nghiên cứu lớn ngẫu nhiên, có kiểm chứng ONTARGET (So sánh telmisartan đơn trị liệu và phối hợp với ramipril trên các kết cục tim mạch) và VA NEPHRON-D (Nghiên cứu của Veteran trên bệnh lý thận ở bệnh nhân đái tháo đường) đã kiểm chứng việc sử dụng phối hợp thuốc ức chế enzym chuyển với ức chế thụ thể angiotensin II.
- + ONTARGET được thực hiện trên bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não, hoặc bệnh đái tháo đường tuýp 2 đã có bằng chứng tổn thương cơ quan đích. VA NEPHRON-D là nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.
- + Các nghiên cứu này đã chỉ rõ rằng không thấy hiệu quả rõ rệt nào trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi nguy cơ tăng kali huyết thanh, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp tăng lên so với điều trị đơn lẻ một loại thuốc.

- + Do có đặc tính được động học tương tự nhau, các kết quả này cũng liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển khác và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.
- + Do đó không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trên những bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.
- + ALTITUDE (nghiên cứu vai trò aliskiren trên biến cố tim mạch và bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2) là một nghiên cứu được thiết kế nhằm đánh giá hiệu quả của việc cộng thêm aliskiren vào nền điều trị chuẩn đang dùng ức chế enzym chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và suy thận mãn tính, bệnh lý tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã phải dừng sớm do việc tăng nguy cơ của các biến cố bất lợi. Tử vong tim mạch và đột quỵ được quan sát với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng thêm aliskiren so với nhóm placebo, các biến cố bất lợi thông thường và nghiêm trọng (tăng kali, hạ huyết áp, suy thận) cũng được báo cáo với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng aliskiren so với placebo.

Bệnh nhân nhi

Hiện chưa có dữ liệu về việc sử dụng Perindopril/indapamide 5 mg/ 1,25 mg ở trẻ em.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Liên quan tới Perindopril/indapamide 5 mg/ 1,25 mg

Phối hợp perindopril với indapamide không làm thay đổi tính chất được động học của cả hai thuốc so với khi sử dụng riêng lẻ.

Liên quan tới perindopril:

Hấp thu:

Sau khi dùng theo đường uống, sự hấp thu perindopril xảy ra nhanh, nồng độ cực đại đạt được trong vòng 1 giờ. Thời gian bán thải của perindopril trong huyết tương là 1 giờ. Thức ăn làm giảm sự chuyển hóa thành perindoprilat. Vì vậy, để tăng sinh khả dụng, perindopril arginine nên được dùng theo đường uống một lần một ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

Phân bố:

Thể tích phân bố là vào khoảng 0,2 L/kg với perindoprilat không liên kết. Tỷ lệ perindoprilat liên kết với protein của huyết tương bằng 20%, chủ yếu với enzym chuyển đổi angiotensin, nhưng lại phụ thuộc vào nồng độ perindoprilat.

Chuyển hóa:

Perindopril là một thuốc dạng tiền chất. 27% của lượng perindopril uống vào chuyển vào máu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính là perindoprilat. Ngoài chất perindoprilat có hoạt tính, perindopril còn tạo ra 5 chất chuyển hóa khác đều không có hoạt tính. Nồng độ cực đại của perindoprilat xuất hiện trong vòng 3 đến 4 giờ.

Thải trừ:

Perindoprilat được đào thải qua nước tiểu, và thời gian bán thải còn lại (terminal half-life) của phần không liên kết với protein là vào khoảng 17 giờ, tạo ra trạng thái ổn định kéo dài trong vòng 4 ngày.

Tuyến tính/không tuyến tính:

Đã chứng minh là có quan hệ tuyến tính giữa liều dùng perindopril và nồng độ chất này trong huyết tương.

Các đối tượng đặc biệt:

Người già:

Sự đào thải perindoprilat giảm ở người cao tuổi, và cả ở những bệnh nhân suy tim hay suy thận.

Suy thận:

Việc hiệu chỉnh liều dùng trong trường hợp suy thận là cần thiết, và mức hiệu chỉnh phụ thuộc vào mức độ suy thận (độ thanh thải creatinine).

Trong trường hợp chạy thận: Độ thanh thải perindoprilat qua thẩm tách là 70 mL/phút.

Xơ gan:

Động học của perindoprilat bị thay đổi ở những bệnh nhân xơ gan. Độ thanh thải qua gan của chất này giảm xuống còn một nửa. Tuy nhiên, lượng perindoprilat hình thành không bị giảm, và do đó không cần phải hiệu chỉnh liều.

Liên quan tới indapamide:

Hấp thu:

Indapamide hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ống tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở người đạt được vào khoảng một giờ sau khi uống thuốc.

Phân bố:

Gắn 79% vào protein huyết tương.

Chuyển hóa và thải trừ:

Thời gian bán thải trong khoảng 14 - 24 giờ (trung bình 18 giờ). Dùng liên tục không gây tích lũy thuốc. Đào thải chủ yếu qua nước tiểu (70% của liều dùng) và qua phân (22% của liều dùng) dưới dạng các chất chuyển hóa mất hoạt tính.

Các đối tượng đặc biệt:

Suy thận: Dược động học của indapamide không thay đổi ở bệnh nhân suy thận.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ x 10 viên, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. (Vỉ nhôm – nhôm)
- Hộp 5 vỉ x 10 viên, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. (Vỉ nhôm – nhôm)
- Hộp 10 vỉ x 10 viên, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. (Vỉ nhôm – nhôm)
- Hộp 1 chai x 30 viên, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. (Chai HDPE)
- Hộp 1 chai x 50 viên, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. (Chai HDPE)
- Hộp 1 chai x 100 viên, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. (Chai HDPE)
- Hộp 1 chai x 200 viên, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. (Chai HDPE)

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

- **Điều kiện bảo quản:** Để nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30⁰C.
- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS).

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.

