TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
TÊN THUỐC

Rx COVERAM®5 mg / 5 mg

Rx COVERAM®10 mg / 5 mg

Rx COVERAM®5 mg / 10 mg

Rx COVERAM®10 mg / 10 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

• Thành phần hoạt chất:
Coveram 5mg/5mg: 1 viên nén chứa 3,395 mg perindopril tương đương với 5 mg perindopril arginin và 6,935 mg amlodipin besilat tương đương với 5 mg amlodipin.
Coveram 5mg/10mg: 1 viên nén chứa 3,395 mg perindopril tương đương với 5 mg perindopril arginin và 13,870 mg amlodipin besilat tương đương với 10 mg amlodipin.
Coveram 10mg/5mg: 1 viên nén chứa 6,790 mg perindopril tương đương với 10 mg perindopril arginin và 6,935 mg amlodipin besilat tương đương với 5 mg amlodipin.
Coveram 10mg/10mg: 1 viên nén chứa 6,790 mg perindopril tương đương với 10 mg perindopril arginin và 13,870 mg amlodipin besilat tương đương với 10 mg amlodipin.
• Thành phần tá dược: lactose monohydrate, magnesi stearate (E470B), cellulose vi tinh thể (E460), silica khan dạng keo (E551).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.
Coveram 5mg/5mg: viên nén trắng, hình que, khắc 5/5 ở một mặt và dấu ở mặt kia.
Coveram 5mg/10mg: viên nén trắng, hình vuông, khắc 5/10 ở một mặt và dấu ở mặt kia.
Coveram 10mg/5mg: viên nén trắng, hình tam giác, khắc 10/5 ở một mặt và dấu ở mặt kia.
Coveram 10mg/10mg: viên nén trắng, hình tròn, khắc 10/10 ở một mặt và dấu ở mặt kia.

CHỈ ĐỊNH

Coveram được dùng để điều trị tăng huyết áp và/hoặc bệnh động mạch vành ổn định ở những bệnh nhân đã dùng perindopril và amlodipin dưới dạng các viên riêng biệt cùng liều.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng:
Thuốc dùng đường uống.
Một viên mỗi ngày, tốt nhất uống vào buổi sáng trước bữa ăn.
Thuốc dạng phối hợp cố định liều không thích hợp cho khởi trị.
Nếu cần thay đổi liều dùng, có thể điều chỉnh liều của Coveram hoặc điều chỉnh từng thành phần dưới dạng phối hợp tự do có thể được cân nhắc.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận và lớn tuổi
Thải trừ của perindoprilat giảm ở bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân suy thận. Do đó việc theo dõi y tế thường xuyên sẽ bao gồm kiểm tra creatinine và kali.
Có thể dùng Coveram trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ≥ 60ml/phút, và không dùng cho bệnh nhân có độ thanh thải < 60ml/phút. Ở những bệnh nhân này, việc điều chỉnh liều theo từng thành phần riêng biệt được khuyến cáo.
Amlodipin được dùng liều tương tự ở người lớn tuổi hoặc trẻ tuổi được dung nạp tương đương. Khoảng liều bình thường được khuyến cáo ở bệnh nhân lớn tuổi, nhưng cần thận trọng khi tăng liều.Thay đổi nồng độ amlodipin huyết tương không liên quan đến mức độ suy thận. Amlodipin không được lọc loại.
Bệnh nhân suy gan
Khuyến cáo liều chưa được thiết lập ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa; do đó việc lựa chọn liều nên thận trọng và nên bắt đầu ở mức liều thấp nhất của khoảng liều. Để tìm được liều khởi đầu tối ưu và duy trì liều cho bệnh nhân suy gan, bệnh nhân nên được điều chỉnh liều dưới dạng phối hợp tự do của perindopril và amlodipin. Dược động học của amlodipin chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng. Amlodipin nên được khởi trị ở liều thấp nhất và chỉnh liều từ từ ở bệnh nhân suy gan nặng.
Đối tượng trẻ em
Không nên dùng Coveram cho trẻ em và trẻ vị thành niên do hiệu quả và độ dung nạp của perindopril và amlodipin, trong dạng phối hợp, chưa được thiết lập trên đối tượng này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Liên quan đến perindopril
- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với các thuốc ức chế enzyme chuyển khác,
- Tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển trước đó,
- Phù mạch do di truyền hoặc vô căn
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ,
- Sử dụng đồng thời Coveram với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73 m^2).
- Sử dụng đồng thời với 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 amlodipin
- Hạ huyết áp nặng,
- Quá mẫn với amlodipin hoạt chất hoặc các dẫn chất dihydropyridin
- Sốc, bao gồm cả sốc tim,
- Tắc nghẽn đường ra tâm thất trái (như hẹp động mạch chủ mức độ nặng),
- Suy tim có huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp,

Liên quan đến Coveram
Tất cả các chống chỉ định liên quan đến từng thành phần, như đã liệt kê ở trên, đều được áp dụng cho viên thuốc phối hợp liều cố định Coveram
- Quá mẫn với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Tất cả các cảnh báo liên quan đến từng thành phần, như đã liệt kê ở bên dưới, đều được áp dụng cho viên thuốc phối hợp liều cố định Coveram.

Liên quan đến perindopril

Cảnh báo đặc biệt
Quá mẫn/ Phù mạch:
Phù mạch ở mặt, các đầu chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản hiếm khi được ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển, bao gồm cả perindopril. Hiện tượng này có thể xuất hiện vào bất cứ lúc nào trong thời gian điều trị. Nếu hiện tượng này xảy ra, nên dừng ngay Coveram và có biện pháp theo dõi thích hợp và liên tục cho đến khi các triệu chứng này hết hẳn. Nhìn chung hiện tượng sưng khu trú ở mặt và môi thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù các thuốc kháng histamin có thể có tác dụng làm giảm triệu chứng.
Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi có phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể gây ra tắc nghẽn đường hô hấp, nên sử dụng ngay các biện pháp cấp cứu. Biện pháp này bao gồm cả việc dùng adrenalin có kèm hoặc không kèm theo các biện pháp làm thông thoáng đường thở. Bệnh nhân nên được theo dõi y tế chặt chẽ cho đến khi các triệu chứng phù thoái lui hoàn toàn.
Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến việc điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển có thể tăng nguy cơ phù mạch khi dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển.
Phù mạch ở đường ruột hiếm khi được ghi nhận trên bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển. Các bệnh nhân này có biểu hiện đau bụng (có hoặc không kèm theo buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có phù mặt trước đó và nồng độ C-1 esterase ở mức bình thường. Phù mạch được chẩn đoán thông qua chụp CT ổ bụng, hoặc siêu âm hoặc trong lúc phẫu thuật và sự thoái lui của các triệu chứng sau khi ngừng dùng thuốc ức chế enzyme chuyển. Phù mạch đường ruột nên được xem xét trong các chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế enzyme 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 của các ức chế NEP (như racecadotril) và ức chế enzyme chuyển cũng có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. 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.
Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus):
Bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể tăng nguy cơ phù mạch (như sưng đường hô hấp hoặc lưỡi, có hoặc không có suy giảm hô hấp).
Phản ứng giải mẫn cảm trong quá trình lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)
Hiếm khi gặp phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzyme chuyển trong quá trình lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphat. Có thể tránh được các phản ứng phản vệ bằng cách tạm thời ngừng dùng thuốc ức chế enzyme chuyển trước mỗi lần lọc loại.
Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm:
Bệnh nhân dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển trong khi điều trị giải mẫn cảm (như nọc độc côn trùng cánh màng) đã gặp các phản ứng phản vệ. Có thể tránh được các phản ứng phản vệ trên các bệnh nhân này khi ngừng tạm thời các thuốc ức chế enzyme chuyển nhưng các phản ứng này có thể xuất hiện lại nếu vô ý tiếp xúc lại với dị nguyên.
Giảm bạch cầu/Mất bạch cầu hạt/Giảm tiểu cầu/Thiếu máu:
Giảm bạch cầu/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển. Hiếm khi xuất hiện giảm bạch cầu ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố phức tạp khác. Nên đặc biệt thận trọng khi dùng perindopril cho bệnh nhân có bệnh mạch máu tạo keo, bệnh nhân đang điều trị suy giảm miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid, hoặc kết hợp các yếu tố nguy cơ này, đặc biệt nếu bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân trong các bệnh

8006071119990B

Scanned with CamScanner

nhân này có nhiễm khuẩn nặng, đôi khi không đáp ứng với liệu pháp điều trị kháng sinh tích cực. Nếu dùng perindopril cho các bệnh nhân này, nên theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và bệnh nhân nên được hướng dẫn thông báo bất cứ dấu hiệu nhiễm trùng nào (như đau họng, sốt).

Tăng huyết áp 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.

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

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzyme chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Phong tỏa kép hệ RAAS bằng cách sử dụng phối hợp thuốc ức chế enzyme chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren do đó không được khuyến cáo.

Nếu liệu pháp phong tỏa kép chắc chắn được coi là cần thiết, việc sử dụng này chỉ được thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia và cần được theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

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

Tăng aldosterone tiên phát:

Bệnh nhân bị tăng aldosterone tiên phát nhìn chung không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp hoạt động thông qua việc ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo.

Phụ nữ có thai:

Không nên bắt đầu dùng ức chế enzyme chuyển trong thời kỳ mang thai. Trừ trường hợp việc tiếp tục sử dụng ức chế enzyme chuyển được coi là cần thiết, bệnh nhân đang dự định có thai nên chuyển sang dùng một thuốc điều trị tăng huyết áp khác đã có dữ liệu an toàn được thiết lập trên phụ nữ có thai. Khi bệnh nhân được chẩn đoán có thai, nên ngừng ngay lập tức điều trị bằng ức chế enzyme chuyển và nếu có thể nên áp dụng một liệu pháp điều trị thay thế khác.

Thận trọng khi sử dụng

Hạ huyết áp:

Các thuốc ức chế enzyme chuyển có thể gây hạ huyết áp. Triệu chứng hạ huyết áp được ghi nhận là hiếm gặp trên bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng và có khả năng xuất hiện nhiều hơn trên bệnh nhân có giảm khối lượng tuần hoàn như điều trị bằng các thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm phân máu, tiêu chảy hoặc nôn hoặc trên những bệnh nhân tăng huyết áp nghiêm trọng phụ thuộc renin. Trên bệnh nhân có nguy cơ cao hạ huyết áp có triệu chứng, nên theo dõi chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh trong thời gian điều trị bằng Coveram.

Các cân nhắc tương tự cũng áp dụng cho bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não, do hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu xuất hiện hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân nằm ngửa và nếu cần thiết nên truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%). Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định cho liều tiếp theo, liều tiếp theo thường có thể sử dụng mà không cần e ngại gì khi huyết áp đã tăng lên sau khi bổi phụ khối lượng tuần hoàn.

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

Nên thận trọng khi dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển cho bệnh nhân hẹp van hai lá và tắc nghẽn đường ra của tâm thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Suy thận

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinine < 60ml/phút), khuyến cáo điều chỉnh liều với từng thành phần.

Kiểm soát kali và creatinine thường xuyên là một phần của thực hành y khoa đối với bệnh nhân có chức năng thận suy giảm.

Trên một số bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên đã được điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển, đã ghi nhận hiện tượng tăng ure máu và creatinine huyết thanh, thường hồi phục sau khi dừng điều trị. Điều này đặc biệt có khả năng xảy ra trên bệnh nhân suy thận. Nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng và suy thận tăng lên nếu có biểu hiện tăng huyết áp mạch thận. Một số bệnh nhân tăng huyết áp không có biểu hiện bệnh lý mạch thận trước đó có tăng ure máu và creatinine, thường nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi dùng đồng thời perindopril và thuốc lợi tiểu. Điều này có khả năng xảy ra hơn trên bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận trước đó.

Suy gan

Các thuốc ức chế enzyme chuyển hiếm khi liên quan đến hội chứng bắt đầu bằng vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử gan nghiêm trọng và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được biết rõ. Bệnh nhân dùng ức chế enzyme chuyển có vàng da và tăng men gan rõ rệt nên ngừng dùng ức chế enzyme chuyển và được theo dõi y tế thích hợp.

Chủng tộc:

Các thuốc ức chế enzyme chuyển làm tăng tỷ lệ phù mạch ở bệnh nhân da đen nhiều hơn trên các bệnh nhân màu da khác.

Các thuốc ức chế enzyme chuyển có thể có ít hiệu quả hạ huyết áp trên người da đen hơn những người có màu da khác, có thể là do trạng thái hoạt tính renin huyết tương thấp phổ biến hơn ở quần thể bệnh nhân da đen tăng huyết áp.

Ho:

Ho đã được ghi nhận khi sử dụng ức chế enzyme chuyển. Ho có đặc điểm là ho khan, dai dẳng và hết sau khi ngừng điều trị. Ho gây ra bởi các thuốc ức chế enzyme chuyển nên được xem xét như một phần chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/gây mê:

Ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn hoặc trong quá trình gây mê sử dụng các thuốc có thể gây hạ huyết áp, Coveram có thể ức chế sự hình thành angiotensin II thứ phát để bù lại lượng renin bị giải phóng. Nên ngừng dùng Coveram một ngày trước khi phẫu thuật. Nếu xuất hiện hạ huyết áp và hạ huyết áp được coi là do cơ chế này, cần điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn.

Tăng kali máu:

Tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển, bao gồm perindopril. Các yếu tố làm tăng kali máu bao gồm suy thận, chức năng thận xấu đi, tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường, các biến cố xảy ra đồng thời đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid, đơn độc hoặc kết hợp), các chế phẩm có bổ sung kali hoặc các muối thay thế có chứa kali; hoặc bệnh nhân dùng các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh (như heparin, co-trimoxazole được biết đến là trimethoprim/sulfamethoxazole). Sử dụng các chế phẩm bổ sung kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các muối thay thế chứa kali đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thể gây tăng đáng kể kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi dẫn đến tử vong. Nếu việc sử dụng đồng thời perindopril với bất kỳ thuốc nào nêu trên là thực sự cần thiết, nên sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi nồng độ kali máu.

Bệnh nhân đái tháo đường:

Ở bệnh nhân đái tháo đường điều trị bằng các thuốc chống đái tháo đường đường uống hoặc insulin, nên kiểm soát chặt chẽ glucose huyết trong tháng đầu điều trị bằng ức chế enzyme chuyển.

Liên quan đến amlodipin

Thận trọng khi sử dụng

Độ an toàn và hiệu quả của amlodipin trong cơn tăng huyết áp kịch phát chưa được thiết lập.

Suy tim:

Nên điều trị thận trọng cho bệnh nhân suy tim.

Trong một nghiên cứu dài hạn, so sánh với giả dược thực hiện trên bệnh nhân suy tim nặng (phân độ NYHA III-IV), các biến cố phù phổi đã được báo cáo cao hơn ở nhóm điều trị với amlodipin so với nhóm giả dược. Chẹn kênh canxi, bao gồm amlodipin, nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân có suy tim sung huyết do chúng có thể làm tăng nguy cơ của các biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong sau đó.

Suy gan:

Trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan, thời gian bán thải của amlodipin kéo dài và diện tích dưới đường cong (AUC) cao hơn; khuyến cáo liều chưa được thiết lập. Vì thế nên bắt đầu điều trị bằng amlodipin với liều thấp và thận trọng khi khởi trị cũng như khi tăng liều. Yêu cầu tăng liều chậm và kiểm soát chặt chẽ ở bệnh nhân suy gan nặng.

Người cao tuổi

Cần tiến hành tăng liều với sự cẩn trọng ở bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận:

Amlodipin có thể dùng cho bệnh nhân suy thận ở liều bình thường. Thay đổi nồng độ amlodipin huyết tương không liên quan đến mức độ suy thận. Amlodipin không loại bỏ được bằng lọc máu.

Liên quan tới Coveram

Tất cả các cảnh báo liên quan đến từng thành phần, như đã liệt kê ở trên, đều được áp dụng cho viên thuốc phối hợp liều cố định Coveram.

Thận trọng khi sử dụng

Tá dược

Do sự có mặt của lactose, bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp như kém dung nạp galactose, kém hấp thu glucose-galactose, hoặc thiếu hụt tổng men lactase không nên dùng sản phẩm thuốc này.

Tương tác

Việc sử dụng đồng thời Coveram với lithi, các thuốc chứa kali hoặc các muối bổ sung kali, hoặc dantrolen không được khuyến cáo.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Dựa trên ảnh hưởng của từng thành phần trong chế phẩm kết hợp này trên phụ nữ có thai và cho con bú:

Không khuyến cáo dùng Coveram trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Chống chỉ định dùng Coveram trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Không khuyến cáo dùng Coveram trong thời kỳ cho con bú. Do đó, quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng Coveram dựa vào mức độ quan trọng của liệu pháp điều trị này trên người mẹ.

Phụ nữ có thai:

Liên quan đến perindopril

> Không khuyến cáo dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học cho thấy chưa có kết luận về nguy cơ gây dị tật thai nhi sau khi dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển trong ba tháng đầu thai kỳ; tuy nhiên không loại trừ khả năng tăng nhẹ nguy cơ này. Trừ trường hợp cần tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế enzyme chuyển, bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển sang điều trị bằng thuốc hạ huyết áp khác được coi là an toàn trong thời kỳ có thai. Khi bệnh nhân được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển ngay lập tức và nếu có thể nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Việc dùng thuốc ức chế enzyme chuyển trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ được biết gây độc tính trên thai nhi (giảm chức năng thận, thiểu ối, chậm xương hóa hộp sọ) và gây độc trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzyme chuyển trong ba tháng giữa thai kỳ, khuyến cáo nên siêu âm để kiểm tra chức năng thận và hộp sọ của thai nhi.

Trẻ sơ sinh có mẹ dùng thuốc ức chế enzyme chuyển nên được theo dõi chặt nguy cơ hạ huyết áp.

Liên quan đến amlodipin:

Độ an toàn của amlodipin trên phụ nữ có thai chưa được thiết lập.

Trong các nghiên cứu trên động vật, độc tính sinh sản đã được ghi nhận ở liều cao. Chỉ khuyến cáo sử dụng trên phụ nữ có thai khi không có

Scanned with CamScanner

biện pháp thay thế an toàn hơn và khi nguy cơ do bệnh mang lại lớn hơn trên mẹ và thai nhi.

Phụ nữ đang cho con bú:

Liên quan đến perindopril:

Do chưa có các thông tin liên quan đến việc sử dụng perindopril trong thời kỳ cho con bú, không khuyến cáo sử dụng perindopril và nên thay bằng liệu pháp điều trị khác đã được biết rõ hơn về độ an toàn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Liên quan đến amlodipin:

Amlodipine được bài tiết qua sữa mẹ. Tỉ lệ liều con nhận được từ mẹ được ước lượng theo khoảng tứ phân vị 3-7%, với mức tối đa là 15%. Hiện chưa biết ảnh hưởng của amlodipin tới trẻ bú mẹ. Quyết định tiếp tục/dừng cho con bú hoặc tiếp tục/ngừng điều trị bằng amlodipin nên được cân nhắc dựa trên lợi ích của trẻ bú mẹ và lợi ích điều trị của amlodipin trên người mẹ.

Khả năng sinh sản:

Liên quan đến perindopril

Không có sự ảnh hưởng đến quá trình sinh sản hoặc khả năng sinh sản.

Liên quan đến amlodipin

Sự thay đổi có hồi phục về mặt sinh hóa ở đầu tinh trùng đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chẹn kênh canxi. Chưa có đủ các dữ liệu lâm sàng về khả năng ảnh hưởng của amlodipin trên khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu trên chuột cống, đã ghi nhận tác dụng bất lợi trên khả năng sinh sản của chuột cống đực.

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

Chưa có các nghiên cứu được thực hiện về ảnh hưởng của Coveram trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Amlodipin có thể ảnh hưởng nhẹ đến trung bình trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nếu bệnh nhân bị chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi, kiệt sức hoặc buồn nôn, khả năng phản ứng có thể bị suy giảm.

Khuyến cáo thận trọng khi dùng Coveram, đặc biệt khi bắt đầu điều trị.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Liên quan đến perindopril

Các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) bằng cách sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzyme chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan tới tần suất cao hơn của các biến cố bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với việc sử dụng đơn trị liệu thuốc tác động lên hệ RAAS.

Các thuốc gây tăng kali máu:

Một số thuốc hoặc liệu pháp có thể làm tăng khả năng bị tăng kali máu: aliskiren, các muối kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali, các thuốc ức chế enzyme chuyển, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II, các thuốc NSAID, các thuốc heparin, các chất ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim và dạng phối hợp liều với sulfamethoxazol (Co-trimoxazole). Sự kết hợp của những thuốc này làm tăng nguy cơ bị tăng kali máu.

Phối hợp là chống chỉ định:

Aliskiren:

Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ bị tăng kali máu, làm xấu đi chức năng thận và tỷ lệ bệnh tật và tử vong do tim mạch tăng lên.

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.

Sacubitril/valsartan:

Việc sử dụng đồng thời perindopril với sacubitril/valsartan được chống chỉ định do việc phối hợp của ức chế neprilysin và thuốc ức chế enzyme chuyển có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan chỉ được bắt đầu sử dụng 36 giờ sau liều cuối cùng của perindopril. Liệu pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

Phối hợp không được khuyến cáo

Aliskiren:

Ở những bệnh nhân không bị đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ bị tăng kali máu, xấu đi chức năng thận và tỷ lệ bệnh tật và tử vong do tim mạch tăng lên.

Liệu pháp phối hợp thuốc ức chế enzyme chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin:

Đã có báo cáo trong y văn cho thấy những bệnh nhân bị chứng xơ vữa động mạch, suy tim hoặc đái tháo đường có tổn thương nội tạng, liệu pháp phối hợp thuốc ức chế enzyme chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin có liên quan đến tần xuất bị hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu, và xấu đi chức năng thận (gồm cả suy thận cấp) cao hơn so với sử dụng duy nhất một thuốc tác động lên hệ thống renin-angiotesin-aldosterone. Ức chế kép (ví dụ như kết hợp một thuốc ức chế enzyme chuyển với một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) nên được hạn chế ở các trường hợp cụ thể kèm theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.

Estramustine:

Nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn như phù mạch thần kinh (phù mạch).

Co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole):

Bệnh nhân sử dụng đồng thời co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) có thể làm tăng nguy cơ tăng kali máu.

Các thuốc lợi tiểu giữ kali (như triamterene, amiloride,), các muối kali:

Tăng kali máu (có thể gây tử vong), đặc biệt trong trường hợp bị suy thận (tác dụng tăng kali máu hiệp đồng).

Phối hợp perindopril với các thuốc nói trên không được khuyến cáo. Nếu phối hợp này được chỉ định, nên thận trọng và kiểm tra thường xuyên kali huyết thanh. Để sử dụng spironolactone trong trường hợp bị suy tim, xem dưới đây.

Lithi:

Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được ghi nhận khi dùng đồng thời lithi với các thuốc ức chế enzyme chuyển. Không khuyến cáo sử dụng perindopril cùng lithi. Nếu cần thiết phải phối hợp, khuyến cáo nên theo dõi chặt nồng độ lithi huyết thanh.

Phối hợp cần đặc biệt thận trọng

Các thuốc chống đái tháo đường (các insulin, các thuốc hạ đường huyết đường uống):

Các nghiên cứu dịch tễ đã cho thấy dùng đồng thời các thuốc ức chế enzyme chuyển và các thuốc chống đái tháo đường (các insulin, các thuốc hạ đường huyết đường uống) có thể làm tăng tác dụng hạ glucose máu gây nguy cơ bị hạ đường huyết. Hiện tượng này đường như xảy ra nhiều hơn trong những tuần đầu tiên của điều trị kết hợp và ở những bệnh nhân bị suy thận.

Các thuốc lợi tiểu không giữ kali:

Những bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu, và đặc biệt là ở những bệnh nhân có thể tích và/hoặc muối giảm, có thể bị giảm huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzyme chuyển. Khả năng bị hạ huyết áp có thể giảm bằng cách dừng thuốc lợi tiểu, tăng thể tích hoặc lượng muối đưa vào cơ thể trước khi bắt đầu điều trị với lượng thấp và tăng liều perindopril từ từ.

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

Trong suy tim sung huyết điều trị bằng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzyme chuyển nên được bắt đầu với một liều rất thấp, có thể sau khi giảm liều thuốc lợi tiểu không giữ kali.

Trong mọi trường hợp, cần phải theo dõi chức năng thận (nồng độ creatinine) trong vài tuần đầu tiên dùng liệu pháp ức chế enzyme chuyển.

Các thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenon, spironolactone):

Với epleron hoặc spironolactone liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày và với liều thấp thuốc ức chế enzyme chuyển:

Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu <40%, và trước đây được điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển và các thuốc lợi tiểu quai, nguy cơ tăng kali máu, có thể gây tử vong, đặc biệt là trong các trường hợp không tuân thủ khuyến cáo kê toa khi điều trị kết hợp này.

Trước khi bắt đầu điều trị kết hợp, kiểm tra việc không có chứng tăng kali máu và suy thận.

Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và creatinine máu mỗi tuần một lần trong tháng đầu tiên bắt đầu điều trị và hàng tháng sau đó.

Racecadotril:

Các thuốc ức chế enzyme chuyển (như perindopril) đã được biết là có thể gây phù mạch. Nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với racecadotril (một thuốc dùng để chống tiêu chảy cấp).

Các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Bệnh nhân điều trị kết hợp với các thuốc ức chế mTOR có thể tăng nguy cơ bị phù mạch.

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm cả aspirin liều ≥ 3g/ngày:

Khi dùng đồng thời các thuốc ức chế enzyme chuyển và các thuốc kháng viêm phi steroid (như acid acetylsalicylic ở mức liều chống viêm, các thuốc ức chế COX-2 và các thuốc kháng viêm phi steroid không chọn lọc), tác dụng chống tăng huyết áp có thể bị suy giảm. Sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzyme chuyển và các thuốc kháng viêm phi steroid có thể làm tăng nguy cơ làm xấu đi chức năng thận, bao gồm cả khả năng suy thận cấp và làm tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trên bệnh nhân có chức năng thận kém trước đó. Nên thận trọng khi kết hợp, đặc biệt trên bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ và xem xét theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị phối hợp và định kỳ sau đó.

Phối hợp cần cẩn thận

Các gliptine (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):

Tăng nguy cơ phù mạch, do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) bị giảm hoạt tính bởi gliptine, ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với một thuốc ức chế enzyme chuyển.

Các thuốc giống giao cảm:

Các thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc ức chế enzyme chuyển.

Vàng:

Các phản ứng nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) hiếm khi được ghi nhận trên bệnh nhân đang được điều trị bằng vàng dạng tiêm (natri aurothiomalat) và dùng đồng thời với thuốc ức chế enzyme chuyển bao gồm cả perindopril.

Liên quan đến amlodipin

Phối hợp không được khuyến cáo

Dantrolen (truyền tĩnh mạch):

Trên động vật, rung thất và trụy tim mạch dẫn đến tử vong đã được ghi nhận liên quan đến tăng kali máu khi kết hợp verapamil và dantrolen truyền tĩnh mạch. Do nguy cơ tăng kali máu, khuyến cáo không dùng đồng thời một thuốc chẹn kênh canxi ví dụ như amlodipin với dantrolen trên bệnh nhân có khả năng tăng thân nhiệt ác tính và trong điều trị tăng thân nhiệt ác tính.

Phối hợp cần đặc biệt thận trọng

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4:

Khi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 đã biết, nồng độ amlodipine trong huyết tương có thể thay đổi. Do đó, cần kiểm soát huyết áp và cân nhắc điều chỉnh liều trong và sau khi phối hợp thuốc, đặc biệt là với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 (ví dụ rifampicin, Hypericum perforatum).

Các thuốc ức chế CYP3A4:

Sử dụng đồng thời amlodipin với các thuốc ức chế mạnh và trung bình CYP3A4 (các thuốc ức chế protease, các thuốc kháng nấm dẫn chất azol, các macrolid như erythromycin và clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng đáng kể nồng độ amlodipin. Biểu hiện lâm

Scanned with CamScanner

187

sàng tương ứng với sự thay đổi dược động học này của thuốc có thể rõ hơn ở bệnh nhân cao tuổi. Do đó, có thể cần phải theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều.

Có sự tăng nguy cơ bị hạ huyết áp ở những bệnh nhân dùng clarithromycin với amlodipin. Khuyến cáo cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng đồng thời amlodipin với clarithromycin.

Phối hợp cần cân nhắc

Hiệu quả hạ huyết áp của amlodipin cộng thêm với hiệu quả hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Tacrolimus:

Có nguy cơ bị tăng nồng độ tacrolimus máu khi phối hợp với amlodipin. Để tránh độc tính của tacrolimus, cần theo dõi nồng độ tacrolimus máu và điều chỉnh liều tacrolimus thích hợp khi dùng amlodipin ở bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus.

Các thuốc ức chế mTOR

Các thuốc ức chế mTOR như sirolimus, temsirolimus và everolimus là những cơ chất của CYP3A. Amlodipine là một chất ức chế CYP3A yếu. Khi phối hợp sử dụng cùng với các thuốc ức chế mTOR, amlodipine có thể làm tăng nồng độ các thuốc ức chế mTOR.

Ciclosporine:

Không có các nghiên cứu tương tác thuốc nào giữa ciclosporine và amlodipin được kiểm soát ở những người tình nguyện khỏe mạnh hoặc những quần thể khác ngoại trừ những bệnh nhân ghép thận, khi nhận thấy nồng độ đáy thay đổi tăng lên (trung bình là 0%-40%) của ciclosporine. Cần cân nhắc theo dõi nồng độ ciclosporine ở những bệnh nhân ghép thận *sử dụng amlodipin, và giảm liều ciclosporine nếu cần thiết.*

Simvastatin:

Điều trị phối hợp đa liều amlodipin 10 mg với simvastatin 80 mg làm tăng 77% nồng độ simvastatin so với điều trị simvastatin đơn thuần. Hạn chế liều của simvastatin ở những bệnh nhân sử dụng amlodipin 20 mg mỗi ngày.

Các phối hợp khác

Trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, amlodipin không ảnh hưởng đến dược động học của atorvastatin, digoxin, warfarin.

Dùng amlodipin với bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm không được khuyến cáo do sinh khả dụng của amlodipin có thể tăng lên trên một số bệnh nhân dẫn đến làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc.

Liên quan đến Coveram

Phối hợp cần đặc biệt thận trọng

Baclofen:

Tăng tác dụng chống tăng huyết áp. Kiểm soát huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp nếu cần thiết.

Phối hợp cần cân nhắc

- Các thuốc chống tăng huyết áp (như các thuốc chẹn beta) và các thuốc giãn mạch: Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của perindopril và amlodipin. Sử dụng thuốc đồng thời với nitroglycerin và các nitrat khác hoặc các thuốc giãn mạch khác có thể gây hạ huyết áp trầm trọng hơn, vì vậy nên được cân nhắc thận trọng.
- Các corticoid, tetracosactid: Làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp (do tác dụng giữ nước và muối của các corticosteroid).
- Các thuốc chẹn alpha (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): Tăng tác dụng chống tăng huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- Amifostin: Có thể làm tăng hiệu quả chống tăng huyết áp của amlodipin.
- Các thuốc chống trầm cảm ba vòng/Thuốc chống loạn thần/Thuốc gây mê: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

a. Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng bất lợi hay gặp nhất thường được báo cáo riêng rẽ với perindopril và amlodipin là: phù nề, buồn ngủ, chóng mặt, nhức đầu (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị), rối loạn vị giác, dị cảm, suy giảm thị lực (bao gồm cả chứng nhìn đôi), ù tai, chóng mặt, đánh trống ngực, đỏ bừng, hạ huyết áp (và các tác dụng có liên quan đến hạ huyết áp), khó thở, ho, đau bụng, buồn nôn, nôn mửa, khó tiêu, thay đổi thói quen đi vệ sinh, tiêu chảy, táo bón, ngứa, phát ban, ngoại ban, sưng khớp (sưng mắt cá chân), co thắt cơ, mệt mỏi, suy nhược.

b. Bảng liệt kê các tác dụng bất lợi

Các tác dụng bất lợi dưới đây đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng và/hoặc sử dụng hậu mãi bằng perindopril hoặc amlodipin đơn độc và được sắp xếp theo phân loại MedDRA theo hệ cơ quan và theo tần suất như sau:

Rất phổ biến (≥1/10); thường gặp (≥1/100 đến <1/10); ít gặp (≥1/1000 đến <1/100); hiếm gặp (≥1/10000 đến <1/1000); rất hiếm gặp (<1/10000); chưa biết rõ (không ước tính được từ các dữ liệu hiện có).

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Amlodipin	Perindopril
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi	Ít gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu ưa eosin	-	Ít gặp*
	Giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Mất bạch cầu hạt hoặc giảm toàn thể huyết cầu	-	Rất hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Thiếu máu tan huyết đặc hiệu do enzyme trên bệnh nhân thiếu hụt bẩm sinh G-6PDH	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Rất hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ glucose máu	-	Ít gặp*
	Tăng kali máu, hồi phục khi ngừng thuốc	-	Ít gặp*
	Hạ natri máu	-	Ít gặp*
	Tăng glucose máu	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Ít gặp	-
	Thay đổi tâm trạng (bao gồm cả lo âu)	Ít gặp	Ít gặp
	Trầm cảm	Ít gặp	-
	Rối loạn giấc ngủ	-	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Buồn ngủ (đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị)	Thường gặp	Ít gặp*
	Chóng mặt (đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị)	Thường gặp	Thường gặp
	Đau đầu *(đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị)*	Thường gặp	Thường gặp
	Rối loạn vị giác	Ít gặp	Thường gặp
	Run	Ít gặp	-
	Giảm cảm giác	Ít gặp	-
	Dị cảm	Ít gặp	Thường gặp
	Ngất xỉu	Ít gặp	Ít gặp*
	Lú lẫn	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Tăng trương lực cơ	Rất hiếm gặp	-
	Bệnh lý thần kinh ngoại biên	Rất hiếm gặp	-
	Tai biến mạch máu não có thể thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	-	Rất hiếm gặp
	Rối loạn ngoại tháp (hội chứng ngoại tháp)	Chưa rõ	-
Rối loạn thị giác	Suy giảm thị lực	Thường gặp	Thường gặp
	Chứng nhìn đôi	Thường gặp	-
Rối loạn tai và mê đạo	Ù tai	Ít gặp	Thường gặp
	Chóng mặt	-	Thường gặp
Rối loạn trên tim	Đánh trống ngực	Thường gặp	Ít gặp*
	Nhịp tim nhanh	-	Ít gặp*
	Đau thắt ngực	-	Rất hiếm gặp
	Nhồi máu cơ tim, có thể gây ra bởi việc hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Loạn nhịp (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	Ít gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn mạch	Đỏ bừng mặt	Thường gặp	-
	Hạ huyết áp (và các tác dụng liên quan đến hạ huyết áp)	Ít gặp	Thường gặp
	Viêm mạch	Rất hiếm gặp	Ít gặp*
	Hội chứng Raynaud	-	Chưa rõ
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Thường gặp	Thường gặp
	Ho	Ít gặp	Thường gặp
	Co thắt phế quản	-	Ít gặp
	Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn dạ dày-ruột	Tăng sản nướu	Rất hiếm gặp	-
	Đau bụng	Thường gặp	Thường gặp
	Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp
	Nôn	Ít gặp	Thường gặp
	Khó tiêu	Thường gặp	Thường gặp
	Thay đổi thói quen đi vệ sinh	Thường gặp	-
	Khô miệng	Ít gặp	Ít gặp
	Tiêu chảy	Thường gặp	Thường gặp
	Táo bón	Thường gặp	Thường gặp
	Viêm tụy	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm dạ dày	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn gan mật	Viêm gan, vàng da	Rất hiếm gặp	-
	Viêm gan ly giải tế bào hoặc viêm gan ứ mật	-	Rất hiếm gặp
	Tăng men gan (phần lớn liên quan đến ứ mật)	Rất hiếm gặp	-

8006071199908

Rối loạn da và mô dưới da	Phù Quinck	Rất hiếm gặp	-
	Phù mặt, đầu chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/ hoặc thanh quản	Rất hiếm gặp	Ít gặp
	Hồng ban đa dạng	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Rụng tóc	Ít gặp	-
	Ban xuất huyết	Ít gặp	-
	Đổi màu da	Ít gặp	-
	Tăng tiết mồ hôi	Ít gặp	Ít gặp
	Ngứa	Ít gặp	Thường gặp
	Ban đỏ, phát ban	Ít gặp	Thường gặp
	Mề đay	Ít gặp	Ít gặp
	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	Rất hiếm gặp	Ít gặp*
	Bệnh Pemphigoid bọng nước	-	Ít gặp*
	Sự nặng thêm bệnh vảy nến	-	Hiếm gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson	Rất hiếm gặp	-
	Viêm da tróc vảy	Rất hiếm gặp	-
	Hoại tử da nhiễm độc	Chưa biết rõ	-
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Sưng khớp (sưng mắt cá chân)	Thường gặp	-
	Đau khớp	Ít gặp	Ít gặp*
	Đau cơ	Ít gặp	Ít gặp*
	Chuột rút	Thường gặp	Thường gặp
	Đau lưng	Ít gặp	-
Rối loạn thận và tiết niệu	Rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, chứng tiểu nhiều	Ít gặp	-
	Suy thận	-	Ít gặp
	Suy thận cấp	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương dương	Ít gặp	Ít gặp
	Nữ hóa tuyến vú	Ít gặp	-
Rối loạn chung và tại vị trí đưa thuốc	Phù	Rất phổ biến	-
	Phù ngoại vi	-	Ít gặp*
	Mệt mỏi	Thường gặp	-
	Đau ngực	Ít gặp	Ít gặp*
	Suy nhược	Thường gặp	Thường gặp
	Đau	Ít gặp	-
	Ốm mệt	Ít gặp	Ít gặp*
	Sốt	-	Ít gặp*
Các xét nghiệm	Tăng cân, giảm cân	Ít gặp	-
	Tăng ure máu	-	Ít gặp*
	Tăng creatinine máu	-	Ít gặp*
	Tăng bilirubin máu	-	Hiếm gặp
	Tăng enzyme gan	-	Hiếm gặp
	Giảm haemoglobin và giảm haematocrit	-	Rất hiếm gặp
Thương tích, ngộ độc và các biến chứng chung	Ngã	-	Ít gặp*

** Tần suất tính từ các thử nghiệm lâm sàng cho các phản ứng bất lợi được phát hiện từ các báo cáo tự phát.*

Các ca SIADH (hội chứng bài tiết hormone chống lợi tiểu không phù hợp) đã được báo cáo với các ức chế enzyme chuyển khác. SIADH có thể coi là rất hiếm nhưng biến chứng có thể liên quan đến ức chế enzyme chuyển bao gồm perindopril.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ:

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi được cấp giấy phép sản phẩm là rất quan trọng. Việc này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia y tế yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào về hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có kinh nghiệm về quá liều Coveram.

Đối với amlodipin, kinh nghiệm quá liều trên người còn hạn chế.

Triệu chứng: các dữ liệu hiện có cho thấy quá liều nghiêm trọng có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức và có thể gặp nhịp tim nhanh phản xạ. Hạ huyết áp toàn thân rõ rệt và có thể kéo dài lên mức sốc và *bao gồm cả sốc dẫn đến tử vong đã được ghi nhận.*

Điều trị: Hạ huyết áp rõ rệt trên lâm sàng do quá liều amlodipin cần các hoạt động hỗ trợ cho tim bao gồm theo dõi thường xuyên tim và chức năng hô hấp, độ phù của các chi và chú ý đến thể tích tuần hoàn và lượng nước tiểu.

Sử dụng một thuốc co mạch có thể có ích trong việc phục hồi trương lực mạch máu và huyết áp trong trường hợp không có chống chỉ định. Canxi gluconat truyền tĩnh mạch có thể có hiệu quả đối kháng lại tác dụng của thuốc chẹn kênh canxi.

Rửa dạ dày có thể có giá trị trong một số trường hợp. Trên người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng than hoạt đến 2 giờ sau khi dùng amlodipin 10 mg đã cho thấy làm giảm tỷ lệ hấp thu của amlodipin. Lọc máu không có hiệu quả do amlodipin gắn chặt với protein huyết tương.

Đối với perindopril, các dữ liệu về quá liều trên người còn hạn chế. Các triệu chứng liên quan đến quá liều các thuốc ức chế enzyme chuyển có thể bao gồm hạ huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, *tăng hô hấp, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp chậm, chóng mặt, lo âu và ho.*

Điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Nếu xuất hiện hạ huyết áp, nên để bệnh nhân ở tư thế chống sốc. Nếu có thể, cân nhắc truyền angiotensin II và/hoặc các catecholamin đường tĩnh mạch. Có thể loại bỏ perindopril ra khỏi hệ thống tuần hoàn thông qua lọc máu. Tạo nhịp được chỉ định trong trường hợp nhịp tim chậm không đáp ứng với điều trị. Nên tiếp tục theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ các chất điện giải và creatinine trong huyết thanh.

TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin và phong bế kênh canxi.

Mã ATC: C09BB04

Perindopril

Cơ chế tác dụng

Perindopril là chất ức chế enzyme, enzyme này chuyển angiotensin I thành angiotensin II (enzyme chuyển angiotensin). Enzyme chuyển, hoặc kinase, là một exopeptidase chuyển angiotensin I thành chất gây co mạch là angiotensin II cũng như gây kích thích sự giáng hoá của brandykinin (là chất làm giãn mạch) để thành các heptapeptid mất hoạt tính. Ức chế enzyme chuyển angiotensin sẽ làm giảm nồng độ angiotensin II trong huyết tương, kéo theo làm tăng hoạt tính renin huyết tương (do cơ chế điều hòa ngược của sự tiết renin) và làm giảm tiết aldosterone. Vì enzyme chuyển angiotensin làm mất hoạt tính của bradykinin, nên ức chế enzyme chuyển angiotensin sẽ làm tăng hoạt tính của hệ kallikrein-kinin tại chỗ và toàn thân (và do đó cũng làm hoạt hóa hệ prostaglandin). Có khả năng là cơ chế này đã góp phần vào tác dụng làm hạ huyết áp của các thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin và một phần chịu trách nhiệm về một số tác dụng phụ của perindopril (ví dụ: ho).

Perindopril có hiệu lực là nhờ chất chuyển hoá perindoprilat có hoạt tính. Các chất chuyển hoá khác không còn hoạt tính *invitro.*

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Tăng huyết áp

Perindopril có hiệu lực ở mọi mức của tăng huyết áp: nhẹ, vừa, nặng; có quan sát thấy giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở cả hai tư thế nằm ngửa và đứng.

Perindopril làm giảm sự đề kháng mạch ngoại biên, dẫn tới làm giảm huyết áp. Kết quả là tăng dòng máu ngoại biên mà không có tác dụng trên tần số tim.

Dòng máu qua thận cũng tăng, nhưng tốc độ lọc cầu thận (GFR) thường không đổi.

Tác dụng chống tăng huyết áp đạt tối đa trong khoảng 4 - 6 giờ sau khi dùng liều đơn, và được duy trì ít nhất 24 giờ; tác dụng đáy là khoảng 87%-100% của tác dụng đỉnh.

Sự hạ huyết áp xảy ra nhanh. Với bệnh nhân có đáp ứng, sự bình thường hóa huyết áp đạt được sau 1 tháng và tồn tại mà không gặp hiện tượng quen thuốc nhanh (tachphylaxis).

Ngưng dùng thuốc không dẫn tới hiện tượng huyết áp tăng trở lại (rebound effect).

Perindopril làm giảm phì đại thất trái.

Ở người, perindopril được xác nhận là có hoạt tính giãn mạch, cải thiện được sự mềm dẻo của động mạch lớn và làm giảm tỷ số lớp áo giữa của thành mạch/ lòng mạch ở các động mạch nhỏ.

Bệnh động mạch vành ổn định

Nghiên cứu EUROPA là một nghiên cứu quốc tế, đa trung tâm, có kiểm chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên hoá, kéo dài trong 4 năm.

12218 bệnh nhân trên 18 tuổi được chỉ định một cách ngẫu nhiên, hoặc dùng 8 mg perindopril tert-butylamin (tương đương với 10mg perindopril arginin) (n=6110) hoặc giả dược (n=6108).

Nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu có bằng chứng về bệnh động mạch vành và không có dấu hiệu lâm sàng của suy tim. Nhìn chung, 90% bệnh nhân có nhồi máu cơ tim trước đó và/hoặc sự tái thông mạch vành trước đó.

Đa số bệnh nhân dùng thuốc nghiên cứu thêm vào liệu pháp thường quy bao gồm thuốc ức chế tiểu cầu, thuốc hạ lipid, và thuốc chẹn bêta.

Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả chủ yếu là sự kết hợp của tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và/hoặc ngưng tim với sự hồi sức thành công. Điều trị với 8 mg perindopril tert-butylamin (tương đương với 10 mg perindopril arginin) /ngày dẫn đến sự giảm tuyệt đối có ý nghĩa trong các mục tiêu chính là 1,9% (giảm nguy cơ tương đối 20% 95%CI [9,4; 28,6] - p <0,001).

Với bệnh nhân có tiền sử bệnh nhồi máu cơ tim và/hoặc tái thông mạch, sự giảm tuyệt đối 2,2% tương ứng với giảm nguy cơ tương đối 22,4% (95% CI [12,0; 31,16] - p < 0,001) trong các mục tiêu chính so với giả dược.

Dữ liệu về thử nghiệm lâm sàng trên phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (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 NEPRON-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 enzyme 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 NEPRON-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 dược động học tương tự nhau, các kết quả này cũng liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế enzyme chuyển khác và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.

Do đó không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzyme 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 enzyme 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

Scanned with CamScanner

kali, hạ huyết áp, suy thận) cũng được báo cáo với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng aliskiren so với placebo.

Amlodipin

Cơ chế tác dụng

Amlodipin là chất ức chế dòng ion canxi đi vào, thuộc nhóm dihydropyridine (chẹn kênh canxi hoặc đối kháng ion canxi) và ức chế dòng ion canxi đi vào tim và cơ trơn của mạch máu.

Cơ chế chống tăng huyết áp của amlodipin là do tác dụng trực tiếp làm giãn cơ trơn mạch máu. Cơ chế chính xác mà amlodipin làm giảm cơn đau thắt ngực chưa được xác định đầy đủ, nhưng amlodipin làm giảm tổng gánh nặng thiếu máu cục bộ nhờ 2 tác dụng sau đây:

- Amlodipin làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên và do đó làm giảm toàn bộ sự đề kháng ở ngoại biên chống lại sức co bóp của tim (hậu gánh). Vì tần số tim vẫn duy trì ổn định, tim làm việc trong tình trạng không quá tải sẽ làm giảm sự tiêu thụ năng lượng ở cơ tim và làm giảm nhu cầu ôxy cho tim.
- Cơ chế tác dụng của amlodipin có thể cũng làm giãn các động mạch vành lớn và các tiểu động mạch vành, cả ở vùng bình thường và vùng thiếu máu cục bộ. Sự giãn mạch sẽ làm tăng cung cấp ô xy ở cơ tim của bệnh nhân có co thắt động mạch vành (đau thắt ngực Prinzmental hoặc đau thắt ngực biến thể).

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Với bệnh nhân có tăng huyết áp, liều một lần mỗi ngày đã làm giảm huyết áp đáng kể ở cả hai tư thế nằm ngửa và tư thế đứng trong suốt 24 giờ. Do bắt đầu tác dụng chậm, nên sự hạ huyết áp cấp tính không phải là bệnh cảnh do dùng amlodipin.

Với bệnh nhân đau thắt ngực, mỗi ngày một lần dùng amlodipin sẽ làm tăng tổng thời gian luyện tập, làm chậm thời gian khởi phát đau thắt ngực và làm chậm thời gian xuất hiện ST chênh xuống 1mm và còn làm giảm tần số cơn đau thắt ngực và giảm nhu cầu dùng viên nén glyceryl trinitrat. Amlodipin không gây tác dụng có hại về chuyển hóa hoặc gây thay đổi lipid trong huyết tương và thích hợp để dùng cho các bệnh nhân hen, đái tháo đường, gút.

Bệnh động mạch vành (CAD):

Hiệu quả của amlodipin trong trong phòng ngừa biến cố trên bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD) đã được đánh giá trên một nghiên cứu độc lập, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả dược với 1997 bệnh nhân: So sánh Amlodipin với Enalapril nhằm hạn chế sự xuất hiện của huyết khối (CAMELOT). Trong tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu, bên cạnh điều trị chuẩn bằng statin, chẹn bê ta, thuốc lợi tiểu và aspirin, trong vòng 2 năm, có 663 bệnh nhân điều trị bằng amlodipin 5 - 10mg, 673 bệnh nhân điều trị bằng enalapril 10 - 20mg, và 655 bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Kết quả chính được trình bày trong bảng 1. Kết quả này cho thấy điều trị với amlodipin giúp làm giảm số lần nhập viện vì đau thắt ngực và giúp làm giảm số ca tái thông mạch trên bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD).

Bảng 1. Số trường hợp gặp các biến cố lớn trong nghiên cứu CAMELOT

Tỷ lệ biến cố tim mạch. No (%)				Amlodipin so với giả dược	
Kết quả chính	Amlodipin	Giả dược	Enalapril	Tỷ số chênh (Khoảng tin cậy 95% CI)	Giá trị P
Mục tiêu chính *Biến cố tim mạch*	110 *(16,6)*	151 *(23,1)*	136 *(20,2)*	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Từng yếu tố riêng lẻ Tái thông mạch vành	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0.73 (0,54-0,98)	0,03
Nhập viện vì đau thắt ngực	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nhồi máu cơ tim không tử vong	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Đột quỵ hoặc thiếu máu não thoáng qua	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Tử vong tim mạch	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Nhập viện do suy tim sung huyết	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Ngưng tim có hồi sức thành công	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Khởi phát bệnh mạch máu ngoại biên	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Bệnh suy tim:

Những nghiên cứu huyết động và những nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng dựa vào khả năng gắng sức ở bệnh nhân suy tim với NYHA độ II - IV cho thấy amlodipin không dẫn tới những suy giảm trên lâm sàng khi được đo bằng phương pháp dung nạp gắng sức, phân suất tống máu thất trái và triệu chứng học lâm sàng.

Nghiên cứu có đối chứng với giả dược (PRAISE) được thiết kế để đánh giá bệnh nhân suy tim NYHA độ III – IV sử dụng digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế enzyme chuyển cho thấy amlodipin không làm tăng nguy cơ xảy ra tỷ suất hay nguy cơ xảy ra bệnh suất-tử suất phối hợp do suy tim.

Trong một nghiên cứu có kiểm chứng với giả dược, theo dõi dài hạn (PRAISE-2) của amlodipin trên bệnh nhân suy tim độ III – IV, không có triệu chứng lâm sàng hoặc có gợi ý/hoặc có triệu chứng thiếu máu cơ tim - những bệnh nhân này được sử dụng liều ổn định của thuốc ức chế enzyme chuyển, digoxin và thuốc lợi tiểu – thì amlodipin không có tác động lên tử vong tim mạch toàn bộ. Trong dân số này, amlodipin liên quan tới việc tăng các báo cáo phù phổi.

Điều trị dự phòng cơn đau tim (ALLHAT):

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi về tử vong và bệnh tật tên là ALLHAT được tiến hành để so sánh các thuốc mới: amlodipin 2,5 – 10 mg / ngày (thuốc chẹn kênh canxi) hoặc lisinopril 10 – 40mg / ngày (ức chế enzyme chuyển), so với thuốc lợi niệu thiazid, chlothalidone 12,5 – 25mg / ngày cho các trường hợp tăng huyết áp từ nhẹ tới trung bình.

Tổng cộng có 33.357 bệnh nhân tăng huyết áp ở độ tuổi ≥ 55 được chọn ngẫu nhiên vào nghiên cứu và tuân thủ chế độ nghiên cứu trong 4,9 năm. Những bệnh nhân này phải có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ về bệnh động mạch vành, bao gồm: đã có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc tiền sử bị đột quỵ trên 6 tháng trước khi tham gia nghiên cứu, hoặc có bệnh sử bị bệnh động mạch vành, vữa xơ động mạch (51,5%), đái tháo đường tuýp II (36,1%), HDL-C < 35mg/dL (11,6%), phì đại tâm thất trái được chẩn đoán bằng điện tâm đồ hoặc bằng siêu âm tim (20,9%), đang hút thuốc lá (21,9%).

Tiêu chí chính là tổng hợp bệnh động mạch vành gây tử vong, hoặc nhồi máu cơ tim không tử vong. Không có sự khác biệt đáng kể về hiệu quả giữa liệu pháp amlodipin với liệu pháp chlorthalidone; RR 0,98 (95% CI [0,90 – 1,07], p=0,65). Trong các tiêu chí phụ, người ta nhận thấy các trường hợp suy tim (một thành phần trong tiêu chí liên quan đến tim mạch) ở nhóm dùng amlodipin cao hơn hẳn so với nhóm dùng chlorthalidone (10,2% so với 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25 – 1,52] - p<0,001). Tuy nhiên, không có khác biệt rõ rệt về tử vong do mọi nguyên nhân giữa 2 nhóm trị liệu (amlodipin so với chlorthalidone, RR 0,96 (95% CI [0,89 – 1,02] - p=0,20).

TÍNH CHẤT DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tốc độ và mức độ hấp thu của amlodipin và perindopril trong viên Coveram không khác nhau rõ rệt so với tốc độ và mức độ hấp thu của amlodipin và perindopril dùng riêng biệt trong từng viên.

Perindopril

Hấp thu

Sau khi uống, perindopril được hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ. Thời gian bán huỷ của perindopril là 1 giờ.

Perindopril là một tiền chất thuốc; 27% của liều perindopril vào được tuần hoàn máu dưới dạng chất chuyển hoá perindoprilat có hoạt tính. Cùng với perindoprilat có hoạt tính, perindopril cho 5 chất chuyển hoá không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của perindoprilat đạt được trong vòng 3-4 giờ.

Việc ăn thức ăn làm giảm sự chuyển đổi thành perindoprilat, do vậy làm giảm sinh khả dụng của chất này, do đó phải uống perindopril arginin với một liều duy nhất trong ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

Đã chứng minh có mối liên quan tuyến tính giữa liều dùng perindopril và nồng độ của thuốc trong huyết tương.

Phân bố

Thể tích phân bố là khoảng 0,2 lít/kg đối với perindoprilat không gắn kết. Protein gắn kết perindoprilat chiếm 20% protein huyết tương, chủ yếu vào enzym chuyển dạng angiotensin, nhưng phụ thuộc vào nồng độ.

Thải trừ

Perindoprilat được thải trừ vào trong nước tiểu và thời gian bán thải của phần không liên kết là khoảng 17 giờ, dẫn đến trạng thái ổn định trong vòng 4 ngày.

Người cao tuổi, suy tim, suy thận

Sự đào thải của perindoprilat giảm ở người cao tuổi và ở bệnh nhân có suy tim hoặc suy thận. Vì vậy thường cần theo dõi lượng creatinine máu, kali máu.

Suy gan

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

Động học của perindopril thay đổi ở bệnh nhân xơ gan; độ thanh lọc qua gan ở dạng tiền chất giảm một nửa. Tuy vậy, lượng perindoprilat được tạo thành không giảm và do đó không cần hiệu chỉnh liều.

Amlodipin

Hấp thu, phân bố, liên kết protein huyết tương

Sau khi uống với liều điều trị, amlodipin hấp thu tốt, đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khi dùng 6 - 12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối là 64 - 80%. Thể tích phân bố (Vd) khoảng 21 lít/kg. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 97,5% amlodipin lưu thông có gắn với protein huyết tương. Sinh khả dụng của amlodipin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Chuyển hóa /thải trừ

Thời gian bán thải cuối cùng khoảng 35 - 50 giờ và ổn định với cách uống một liều duy nhất trong ngày. Amlodipin chuyển hóa phần lớn ở gan để cho các chất chuyển hóa mất hoạt tính, có 10% amlodipin dưới dạng chưa chuyển hóa và 60% chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu.

Người cao tuổi: thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipin ở người cao tuổi là tương đương khi so sánh với người trẻ tuổi. Sự thanh lọc của amlodipin có khuynh hướng giảm kéo theo tăng AUC và kéo dài thời gian bán thải ở bệnh nhân cao tuổi. Trong nghiên cứu theo phân nhóm tuổi, bệnh nhân suy tim cao tuổi có tăng AUC và thời gian bán thải.

Suy gan: Có rất ít dữ liệu lâm sàng về việc dùng amlodipin trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan thấy có giảm độ thanh thải amlodipin, do đó làm kéo dài thời gian bán hủy và tăng AUC khoảng 40 - 60%.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ gồm 30 viên nén

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Đóng kín lọ thuốc để tránh ẩm. Bảo quản trong bao bì ban đầu.
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France/Pháp

NHÀ SẢN XUẤT

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey Road
Arklow - Co.Wicklow
Ireland/ Ailen
Website: www.servier.vn

Scanned with CamScanner