TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
TÊN THUỐC

Rx COVERSYL® PLUS ARGININE 5 mg / 1.25 mg

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

- *Thành phần hoạt chất: 5mg perindopril arginine (tương đương 3,395 mg perindopril) và 1,25 mg indapamide.*
- Thành phần tá dược:
  Các thành phần khác trong lõi viên thuốc gồm: lactose monohydrate, magnesi stearate (E 470B), maltodextrin, silic keo khan (E 551), sodium starch glycolate (loại A)
  Các thành phần trong bao phim gồm: glycerol (E 422), hypromellose (E 464), macrogol 6000, magnesi stearate (E 470B), titan dioxid (E 171).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim Coversyl Plus Arginine 5mg/1,25mg màu trắng, bao phim, dạng que (trụ).

CHỈ ĐỊNH

Trong điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở người lớn, Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg viên nén bao phim được chỉ định cho những bệnh nhân mà huyết áp không kiểm soát được với đơn trị liệu bằng perindopril.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Dùng một viên Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg mỗi ngày, nên uống vào buổi sáng và trước ăn.
Nếu có thể, nên điều chỉnh liều thuốc đối với từng thành phần riêng biệt. Nên dùng Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg khi huyết áp của bệnh nhân không thể kiểm soát bằng Preterax Arginine 2.5mg/0.625mg (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 Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg.

Các đối tượng đặc biệt

Người già

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

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30ml/phút), chống chỉ định dùng thuốc.
Ở bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin từ 30 – 60ml/phút), khuyến cáo khởi trị với liều phù hợp ở dạng phối hợp rời.
Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn hoặc bằng 60ml/phút, không cần hiệu chỉnh liều.
Việc khám bệnh định kỳ phải bao gồm cả giám sát thường xuyên creatinin và kali.

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định dùng thuốc với bệnh nhân suy gan nặng.
Ở bệnh nhân suy gan vừa, không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân nhi

Độ an toàn và hiệu quả của perindopril arginine/indapamide trên trẻ em vẫn chưa được thiết lập. Hiện không có dữ liệu có sẵn. Không nên dùng Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg trên trẻ em và trẻ vị thành niên

Cách dùng

Dùng đường uống

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Liên quan tới perindopril:

- Quá mẫn với perindopril hay bất kỳ thuốc ức chế men chuyển nào khác
- Có tiền sử phù mạch (phù Quincke) khi dùng thuốc ức chế men chuyển trước đó
- Phù mạch do di truyền/tự phát
- Có thai trên 3 tháng
- Sử dụng đồng thời Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg với các sản phẩm chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (độ lọc cầu thận < 60ml/phút/1,73m2)
- Sử dụng đồng thời với sacubitril/valsartan. Không được dùng Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg trước 36 giờ kể từ liều cuối cùng 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 dưới 30ml/phút)
- Bệnh não gan
- Suy gan nặng
- Giảm kali huyết

Liên quan tới Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg:

- Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc
  Do còn thiếu kinh nghiệm điều trị, Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg không nên dùng trên các đối tượng sau:
- Bệnh nhân thẩm tích máu
- Bệnh nhân suy tim mất bù chưa được điều trị

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Thận trọng đặc biệt

Thận trọng chung đối với perindopril và indapamide:

Lithi:

Không khuyến cáo sử dụng kết hợp giữa lithi với phối hợp perindopril và indapamide.

Liên quan tới perindopril:

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

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn 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 men chuyển, thuốc chẹn 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 men chuyển và các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II không nên được sử dụng đồng thời ở các bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

Thuốc giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc muối thay thế có chứa kali:

Thông thường không khuyến cáo sử dụng kết hợp perindopril và thuốc giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc muối thay thế 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 bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Ở bệnh nhân với chức năng thận bình thường và không kèm yếu tố bệnh lý nào khác, sự giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra. 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 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 khuẩn nặng mà trong một vài trường hợp không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh mạnh. Nếu dùng perindopril ở những bệnh nhân này, cần kiểm soát định kỳ công thức bạch cầu và bệnh nhân cần được hướng dẫn báo cáo bất cứ dấu hiệu nào của tình trạng nhiễm khuẩn (ví dụ 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 men 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.

Mẫn cảm/phù mạch

Phù mặt, các chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, trong đó có perindopril. Hiện tượng 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 giải pháp toàn diện cho triệu chứng này trước khi chúng được 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.
Hiện tượng 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 epinephrin 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 dùng thuốc ức chế men chuyển đã được báo cáo 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 men chuyển có thể gia tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng các thuốc nhóm này.
Hiện tượng phù mạch hệ tiêu hóa đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Những bệnh nhân này có biểu hiện đau bụng (có hoặc không kèm buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có biểu hiện phù mặt 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 men chuyển. Phù mạch tiêu hóa nên được sử dụng làm dấu hiệu để chẩn đoán phân biệt bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men 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 các thuốc ức chế men chuyển với các ức chế NEP (như racecadotril), các ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolomus) và các gliptins (như linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (như sưng đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không ảnh hưởng đến hô hấp). Cần phải thận trọng khi bắt đầu sử dụng racecadotril, các ức chế mTOR (sirolimus, everolimus, temsirolomus) và gliptins (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) trên những bệnh nhân đang sử dụng ức chế men chuyển.

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 men chuyển trong quá trình giải mẫn cảm nọc của các loài cánh màng (ong, côn trùng).

14017846

Scanned with CamScanner

Các thuốc ức chế men chuyển nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân bị dị ứng được giải mẫn cảm, và tránh dùng với bệnh nhân đang sử dụng miễn dịch trị liệu nọc. Tuy nhiên, những phản ứng này có thể được phòng tránh bằng cách tạm thời ngừng sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong vòng ít nhất 24 giờ trước khi điều trị trên bệnh nhân cần kết hợp cả thuốc ức chế men chuyển và giải mẫn cảm.

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

Hiếm gặp trường hợp bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình tách chiết lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL) bằng dextran sulphat bị sốc phản vệ đe dọa tính mạng. Phản ứng này có thể được phòng tránh bằng cách tạm thời ngừng sử dụng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần lọc loại.

Bệnh nhân thẩm tách máu

Đã có báo cáo về hiện tượng sốc phản vệ ở bệnh nhân thẩm tách máu với màng lọc tốc độ cao (ví dụ, AN69®) và đang được điều trị đồng thời thuốc ức chế men chuyển. Trong trường hợp này nên xem xét sử dụng các loại màng thẩm tách khác hoặc các nhóm thuốc chống tăng huyết áp khác

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 dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình mang thai. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng thuốc ức chế men 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 mang thai. Khi đã xác định là có thai, việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển nên ngừng ngay lập tức, và, nếu có thể, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Liên quan tới indapamide:

Bệnh não gan

Khi chức năng gan bị suy giảm, các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan tới nhóm thiazide có thể gây ra bệnh não do gan đặc biệt trong trường hợp rối loạn điện giải, có thể dẫn đến hôn mê gan. Cần ngừng ngay việc sử dụng thuốc lợi tiểu nếu tình trạng này xảy ra.

Nhạy cảm 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 có liên quan tới nhóm thiazide. Nếu tình trạng nhạy cảm ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, bệnh nhân được khuyến cáo ngừng dùng 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 sáng mặt trời hoặc với tia UVA nhân tạo.

Lưu ý khi sử dụng

Các chú ý chung đối với perindopril và indapamide:

Suy thận:

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

Một số bệnh nhân tăng huyết áp không có biểu hiện tổn thương thận trước đó nhưng kết quả xét nghiệm máu cho thấy chức năng thận bị ảnh hưởng, cần ngừng việc điều trị và cũng có thể khởi trị lại với liều thấp hay với một trong hai thành phần.

Ở những bệnh nhân này, cần thường xuyên tái khám bao gồm kiểm tra kali và creatinin, sau 2 tuần điều trị và sau đó cách hai tháng một lần trong suốt giai đoạn điều trị ổn định. Đã có báo cáo về suy thận chủ yếu ở những bệnh nhân suy tim nặng hoặc suy thận kèm hẹp động mạch thận.

Thường không khuyến cáo dùng thuốc trong trường hợp 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.

Mức kali:

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

Tá dược:

Không nên dùng Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg đối với bệnh nhân có rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt toàn bộ lactase hoặc kém dung nạp glucose – galactose

Hàm lượng natri:

Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg) trong một viên, nghĩa là về cơ bản không chứa natri.

Liên quan tới perindopril:

Ho:

Ho khan đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển. Ho thường đặc trưng 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 men chuyển vẫn được lựa chọn, việc tiếp tục điều trị có thể được cân nhắc.

Bệnh nhân nhi:

Hiệu quả và khả năng dung nạp của perindopril ở trẻ em và trẻ vị thành niên, ở dạng đơn lẻ hay kết hợp hai thành phần, chưa được thiết lập

Nguy cơ hạ huyết áp động mạch và/hoặc suy giảm chức năng thận (trong trường hợp suy tim, mất nước và các chất điện giải,...)

Việc kích thích mạnh hệ thống renin-angiotensin-aldosterone 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 tức khởi trị thấp, hẹp động mạch thận, suy tim xung huyết hoặc bệnh xơ gan kèm phù và cổ trướng.

Việc ức chế hệ thống này bằng cách dùng thuốc ức chế men chuyển có thể gây ra sự giảm đột ngột huyết áp và/hoặc sự tăng creatinin huyết tương, đặc biệt ở thời điểm khởi trị và trong 2 tuần 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 cần được bắt đầu với liều thấp và tăng dần liều.

Người già:

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

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 chất ức chế men chuyển có thể 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 Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg được kê cho bệnh nhân có tiền sử hoặc nghi ngờ hẹp động mạch thận, việc điều trị cần được bắt đầu 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 dừng việc điều trị bằng thuốc ức chế beta ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm thiếu năng động mạch vành: các chất ức chế men 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 (khuynh 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 uống hoặc insulin trước đó, cụ thể là trong tháng đầu tiên điều trị với thuốc ức chế men chuyển.

Chủng tộc:

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

Phẫu thuật/gây mê:

Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây hạ huyết áp trong trường hợp phải gây mê, đặc biệt khi gây mê bằng các thuốc có thể gây hạ huyết áp.

Do đó nên ngừng dùng thuốc một ngày trước phẫu thuật nếu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển tác dụng kéo dài như perindopril.

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

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

Suy gan

Hiếm gặp các trường hợp các thuốc ức chế men 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 men chuyển có vàng da tiến triển hoặc tăng men gan nên ngừng dùng thuốc và được theo dõi y tế phù hợp.

Tăng kali huyết thanh:

Tăng Kali huyết thanh đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển, bao gồm perindopril, các ức chế men chuyển có thể gây tăng kali máu do chúng ức chế tiết aldosterone. Hệ quả thường không rõ ràng trên những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các yếu tố nguy cơ làm tăng kali máu bao gồm suy thận, 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 spironolactone, eplerenone, triamterene, amiloride...), chế phẩm bổ sung kali và các muối thay thế có chứa kali; hoặc bệnh nhân dùng các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh (ví dụ heparin, co-trimoxazole được biết đến là trimethoprim/sulfamethoxazole ,các thuốc ức chế men chuyển khác, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, acid acetylsalicylic ≥3g/ngày, các thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc, các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim) và đặc biệt các thuốc kháng aldosterone và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin. Việc sử dụng bổ sung kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các muối thay thế có chứa kali đặc biệt trên bệnh nhân suy thận có thể làm tăng có ý nghĩa nồng độ kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể nghiêm trọng, đôi khi có thể gây loạn nhịp dẫn đến tử vong. Các thuốc lợi tiểu chứa kali và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin cần được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân đang dùng ức chế men chuyển, và nên kiểm soát kali huyết thanh và chức năng thận. Nếu việc dùng đồng thời các thuốc nói trên được coi là cần thiết thì cần sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi kali huyết thanh.

Liên quan tới 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 tiến hành 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 thế đứng. Mất đồng thời các ion chloride 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 máu là nguy cơ chính khi dùng thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và các thuốc lợi tiểu có liên quan tới nhóm thiazide. Hạ kali máu có thể gây ra rối loạn cơ. Các trường hợp tiêu cơ vân đã được báo cáo, chủ yếu trong bối cảnh hạ kali máu nghiêm trọng. Cần ngăn ngừa nguy cơ khởi phát giảm nồng độ kali máu (<3,4 mmol/l) ở một số nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao như người già và/hoặc bệnh nhân suy dinh dưỡng, dù có hay không việc họ đang uống 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 kali máu giảm sẽ làm gia tăng độc tính trên tim mạch của glycosid tim và nguy cơ loạn nhịp tim.

Bệnh nhân có khoảng QT dài cũng có nguy cơ, mặc dù nguyên nhân là bẩm sinh hay do quá trình điều trị.

Hạ kali máu kèm nhịp tim chậm sẽ làm gia tăng nguy cơ khởi phát 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 tiến hành kiểm tra thường xuyên nồng độ kali máu. Lần đo kali máu đầu tiên nên tiến hành trong tuần đầu điều trị.

Nếu nồng độ kali máu thấp cần hiệu chỉnh.Hạ kali máu có mối liên hệ với nồng độ magie huyết thanh thấp có thể khó điều trị trừ khi nồng đô magie huyết thanh được điều chỉnh.

Nồng độ calci:

Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và liên quan tới nhóm thiazide có thể làm giảm bài tiết calci qua đường niệu, gây ra sự tăng nhẹ và thoáng qua nồng độ calci máu. Sự tăng đáng kể nồng độ calci có thể liên quan tới chứng tăng năng 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.

Magie huyết tương:

Thiazides và các thuốc lợi tiểu có liên quan bao gồm indapamide đã cho thấy làm tăng bài tiết magie qua đường niệu, điều này có thể dẫn tới làm hạ magie máu.

Glucose máu:

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 nhóm thiazide và liên quan đến nhóm thiazide chỉ phát huy toàn bộ hiệu quả khi chức năng thận bình thường hoặc chỉ suy thận nhẹ (nồng độ creatinin thấp hơn khoảng 25mg/l, nghĩa là 220 µmol/l ở người lớn). Ở người già, giá trị creatinin huyết tương cần được hiệu chỉnh theo độ tuổi, cân nặng và giới tính của bệnh nhân, theo công thức Cockroft:

clcr = (140 – tuổi) x cân nặng / 0,814 x nồng độ creatinin huyết tương

Trong đó: Tuổi (năm)
Cân nặng (kg)
Nồng độ creatinin huyết tương (micromol/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 natri do dùng thuốc lợi tiểu khi bắt đầu điều trị có thể gây ra giảm thể tích tuần hoàn, dẫn đến giảm thể tích lọc cầu thận. Điều này gây tăng ure máu và tăng creatinin máu. Sự ảnh hưởng tạm thời này trên chức năng thận không gây biến chứng ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, tuy nhiên có thể gây trầm trọng thêm ở bệnh nhân trước đó bị suy thận.

Vận động viên:

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

Tràn dịch màng nhện, cận thị cấp tính, tăng nhãn áp góc đóng thứ cấp

Sulfonamide hoặc các dẫn chất của sulfonamide có thể gây ra các phản ứng đặc trưng dẫn đến tràn dịch màng nhện làm giảm thị trường nhìn, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của việc giảm độ tinh của mắt hoặc đau mắt và xuất hiện điển hình trong vòng vài giờ đến vài tuần kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhãn áp góc đóng không được điều trị có thể dẫn đến giảm thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị đầu tiên là ngưng uống thuốc ngay lập tức. Cần phải cân nhắc việc điều trị bằng thuốc hoặc can thiệp phẫu thuật nếu áp lực trong nhãn cầu không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ cho việc phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, 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 và cho con bú, không khuyến cáo sử dụng Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg trong ba tháng đầu mang thai. Chống chỉ định dùng Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg từ tháng thứ tư trở đi của giai đoạn mang thai.

Không khuyến cáo dùng Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg 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 Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg.

Phụ nữ có thai

Liên quan tới perindopril:

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu mang thai. Việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển là chống chỉ định từ tháng thứ tư của quá trình mang thai.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai khi dùng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu mang thai vẫn chưa được xác định; tuy nhiên không thể loại trừ khả năng có sự tăng nhẹ nguy cơ này. Trừ khi việc dùng thuốc ức chế men chuyển là rất quan trọng, 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 đã có thai, việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển cần được ngừng ngay lập tức, và, nếu có thể, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Việc dùng thuốc ức chế men 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, tăng huyết áp, tăng kali máu). Trường hợp phụ nữ mang thai từ tháng thứ tư trở đi có sử dụng thuốc ức chế men 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 men chuyển nên được theo dõi chặt chẽ để tránh tình trạng hạ huyết áp.

Liên quan tới 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 tử 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 dùng Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg trong giai đoạn cho con bú.

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.

Không khuyến cáo dùng Indapamide trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Liên quan chung tới perindopril và indapamide

Các nghiên cứu độc tính sinh sản đã cho thấy không có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản của chuột cống cái và đực. Thuốc được dự đoán là không có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản của người.

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

Cả hai hoạt chất và Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg đều không ảnh hưởng đến sự tỉnh táo, nhưng có một số phản ứng phụ liên quan đến hiện tượng giảm huyết áp có thể xảy ra ở một số bệnh nhân. Trong trường hợp này, khả năng lái xe và vận hành máy móc sẽ bị ảnh hưởng.

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

Chung với perindopril và indapamide:

Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo:

Lithi: Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithi với thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng perindopril kết hợp với indapamide và lithi không được khuyến cáo, nhưng nếu việc phối hợp này là cần thiết, cần theo dõi cẩn trọng nồng độ lithi huyết thanh.

Sử dụng đồng thời yêu cầu sự thận trọng đặc biệt:

Baclofen: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp. Cần kiểm soát huyết áp và hiệu chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp nếu cần thiết.

Thuốc kháng viêm không steroid (bao gồm acid acetyl salicylic >3g/ngày): khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với thuốc kháng viêm không steroid (ví dụ: acid acetylsalicylic ở liều kháng viêm, thuốc ức chế COX-2 và thuốc kháng viêm không steroid không chọn lọc), sự suy giảm tác dụng chống tăng huyết áp có thể xảy ra. Sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc kháng viêm không steroid có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm khả năng suy thận cấp, và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở các bệnh nhân trước đó đã có chức năng thận kém. Phối hợp này cần được sử dụng thận trọng, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và nên theo dõi chức năng thận sau khi khởi trị và định kỳ sau đó.

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng:

- **Các thuốc chống trầm cảm giống imipramine (thuốc chống trầm cảm ba vòng), thuốc an thần kinh:** Tăng hiệu quả chống tăng huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng (tác dụng cộng thêm).

Liên quan đến perindopril:

Các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy phong bế kép

Scanned with CamScanner

hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) bằng cách sử dụng kết hợp thuốc ức chế men 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 làm tăng nguy cơ phù mạch

Sử dụng đồng thời các ức chế men chuyển với sacubitril/valsartan là chống chỉ định do nó làm tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu sử dụng sacubitril/valsartan trước 36 giờ sau liều cuối cùng của perindopril. Không được bắt đầu sử dụng perindopril trước 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan

Sử dụng đồng thời ức chế men chuyển với racecadotril, các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptins (như linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể dẫn tới tăng nguy cơ phù mạch.

Các thuốc làm tăng kali máu:

Mặc dù kali huyết thanh luôn duy trì trong giới hạn bình thường, tăng kali huyết thanh có thể xảy ra ở một vài bệnh nhân sử dụng Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg. Một số thuốc hoặc liệu pháp có thể làm tăng khả năng tăng kali máu: aliskiren, các muối kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolactone, triamterene or amiloride), các thuốc ức chế men chuyển, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, NSAID, heparin, các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim và cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) do trimethoprim được biết hoạt động như một lợi tiểu chữa kali kiểu amiloride. Việc kết hợp các thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali máu. Do vậy việc phối hợp Coversyl Plus Arginine 5mg /1.25mg với những thuốc nói trên không được khuyến cáo. Nếu sự phối hợp được chỉ định, nên thận trọng kiểm tra kali huyết thanh thường xuyên.

Chống chỉ định khi sử dụng đồng thời:

Aliskiren: Ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận, tăng nguy cơ tăng kali máu, làm nặng thêm bệnh thận và bệnh tim mạch và tử vong tăng.

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.

Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo:

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 với thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin: đã có báo cáo trong y văn về những bệnh nhân bị bệnh xơ vữa động mạch, suy tim, hoặc đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích, điều trị đồng thời một thuốc ức chế men chuyển và một thuốc chẹn thụ thể angiotensin có liên quan tới việc tần suất cao hơn của hạ huyết áp, bất tỉnh, tăng kali máu, và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so với sử dụng đơn độc thuốc tác động trên hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Phong tỏa kép (ví dụ bằng cách kết hợp một thuốc ức chế men chuyển với một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) nên hạn chế với các trường hợp cụ thể kết hợp với giám sát chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali, và huyết áp.

Estramustine: nguy cơ tăng các 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 sprironolactone để điều trị suy tim, xem phần "Sử dụng đồng thời yêu cầu sự thận trọng đặc biệt".

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng đặc biệt:

Các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường huyết dạng uống): Các nghiên cứu dịch tễ đã cho thấy sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường huyết dạng uống) có thể làm tăng tác dụng hạ glucose máu của thuốc dẫn đến nguy cơ bị hạ đường huyết. Hiện tượng hạ đường huyết này có nhiều khả năng xảy ra trong những tuần đầu điều trị kết hợp và ở những bệnh nhân bị 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 men chuyển. Các tác dụng hạ huyết áp có khả năng bị giảm khi dừng 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 dừng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men 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 men 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 men 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 men chuyển.

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

Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân xuất tống máu <40%, và đã điều trị bằng các thuốc ức chế men 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.

ức chế men chuyển

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng:

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 kìm hãm tế bào hoặc thuốc ức chế miễn dịch, corticosteroid tác dụng toàn thân hoặc procainamide: Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu.

Các thuốc gây mê: Thuốc ức chế men 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 men chuyển.

Vàng: Phản ứng nitritoid (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 men chuyển bao gồm perindopril.

Liên quan đến indapamide:

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng đặc biệt:

Các thuốc gây xoắn đỉnh: Do nguy cơ giảm kali máu, indapamide nên được sử dụng thận trọng khi kết hợp với các thuốc gây xoắn đỉnh ví dụ nhưng không giới hạn như:

+các thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (ví dụ quinidine, hydroquinidine, disopyramide);

+các thuốc chống loạn nhịp nhóm III (ví dụ amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol);

+một vài thuốc chống loạn thần

Phenothiazines (ví dụ chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),

benzamides (ví dụ amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),

butyrophenones (ví dụ droperidol, haloperidol),

các thuốc chống loạn thần khác (ví dụ pimozide);

những chất khác như bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, vincamine tiêm tĩnh mạch, methadone, astemizole, terfenadine.

Cần để phòng hạ kali và điều chỉnh nếu cần thiết: theo dõi khoảng QT.

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: Hạ kali máu và/ hoặc hạ magie máu có thể làm tăng độc tính của digitalis. Khuyến cáo nên kiểm soát nồng độ kali huyết tương, magie huyết tương và điện tâm đồ, nếu cần thiết phải điều chỉnh lại việc điều trị.

Allopurinol: sử dụng đồng thời với indapamid có thể làm tăng phản ứng mẫn cảm với allopurinol

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng:

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 khôn có sự thay đổi nồng độ ciclosporin lưu thông, ngay cả k không có sự suy giảm muối và nước.

Các corticosteroid, tetracosactide (dạng uống tác dụng toà thân): giảm tác dụng hạ huyết áp (ứ muối và nước do các co ticosterold).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

a. Hồ sơ chung về độ an toàn

Việc dùng perindopril sẽ ức chế trục renin-angiotensin-aldoste rone và dẫn đến giảm lượng kali mất đi do indapamide. Bố phần trăm số bệnh nhân điều trị với Coversyl Plus Arginin 5mg/1.25mg bị hạ kali máu (nồng độ kali <3,4 mmol/l)

Các phản ứng không mong muốn thường được báo cáo nhất là

- với perindopril: choáng váng, đau đầu, dị cảm, rối loạn vị giá giảm thị lực, chóng mặt, ù tai, hạ huyết áp, ho, khó thở, đa bụng, táo bón, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, ngứa, phá ban, chuột rút và suy nhược.
- với indapamide: hạ kali máu, các phản ứng quá mẫn, chủ yế là ở da, trên các cá thể có xu hướng bị các phản ứng dị ứng v hen và phát ban dát sẩn từ trước.

b. Bảng danh mục các phản ứng không mong muốn

Những tác dụng bất lợi đã được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc sử dụng sau khi có số đăng ký và được xế loại theo tần suất sau đây:

Rất thường gặp (≥1/10); thường gặp (≥1/100 đến <1/10); ít gặ (≥1/1,000 đến <1/100); hiếm gặp (≥1/10,000 đến <1/1,000); rấ hiếm gặp (<1/10,000); chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Scanned with CamScanner

Phân loại cơ quan theo hệ thống MedDRA	Các 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 kháng bài niệu không phù hợp (SIADH)	Hiếm gặp	-
Rối loạn hệ thống máu và 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 huyết cầu	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 ở da, trên các cá thể có xu hướng bị các phản ứng dị ứng và hen từ trước)	-	Thường gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết	Ít gặp*	-
	Tăng kali máu, hồi phục khi dừng điều trị	Ít gặp*	-
	Hạ natri máu	Ít gặp*	Ít gặp
	Hạ clo huyết	-	Hiếm gặp
	Hạ magie máu	-	Hiếm gặp
	Tăng calci máu	-	Rất hiếm gặp
	Hạ kali máu	-	Thường gặp
Rối loạn tâm thần	Thay đổi tâm trạng	Ít gặp	-
	Trầm cảm	Ít gặp*	-
	Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp	-
	Lú lẫn	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng	Thường gặp	-
	Đau đầu	Thường gặp	Hiếm gặp
	Dị cảm	Thường gặp	Hiếm gặp
	Rối loạn vị giác	Thường gặp	-
	Mơ màng	Ít gặp*	-
	Bất tỉnh	Ít gặp*	Chưa rõ
	Đột quỵ có thể thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm gặp	-
	Có khả năng khởi phát bệnh não gan trong trường hợp suy gan	-	Chưa rõ
Rối loạn mắt	Suy giảm thị giác	Thường gặp	Chưa rõ
	Cận thị	-	Chưa rõ
	Tăng nhãn áp góc đóng	-	Chưa rõ
	Tràn dịch màng nhện	-	Chưa rõ
	Nhìn mờ	-	Chưa rõ
Rối loạn tai và mê cung	Chóng mặt	Thường gặp	Hiếm gặp
	Ù tai	Thường gặp	-
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Ít gặp*	-
	Nhịp tim nhanh	Ít gặp*	-
	Đau thắt ngực	Rất hiếm gặp	-
	Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh trên thất, rung nhĩ)	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Nhồi máu cơ tim có thể thứ phát do 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
Rối loạn mạch	Hạ huyết áp (và các tác dụng liên quan tới hạ huyết áp)	Thường gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm mạch máu	Ít gặp*	-
	Đỏ bừng mặt	Hiếm gặp *	-
	Hội chứng Raynaud	Chưa rõ	-
Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	Ho	Thường gặp	-
	Khó thở	Thường gặp	-
	Co thắt phế quản	Ít gặp	-
	Viêm phổi tăng bạch cầu 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
	Nôn	Thường gặp	Ít gặp
	Khô miệng	Ít gặp	Hiếm gặp
	Viêm tụy	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn gan	Viêm gan	Rất hiếm gặp	Chưa rõ
	Chức năng gan bất thường	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn về da và mô dưới da	Ngứa	Thường gặp	-
	Phát ban	Thường gặp	-
	Phát ban dạng dát sần	-	Thường gặp
	Mề đay	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Phù mạch	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Ban xuất huyết	-	Ít gặp
	Chảy mồ hôi	Ít gặp	-
	Phản ứng với ánh sáng	Ít gặp*	Chưa rõ
	Bọng nước tự miễn	Ít gặp*	-
	Nặng thêm bệnh vảy nến	Hiếm gặp*	-
	Hồng ban đa dạng	Rất hiếm gặp	-
	Hoại tử nhiễm độc biểu bì	-	Rất hiếm gặp
	Hội chứng Stevens Johnson	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Chuột rút	Thường gặp	Chưa rõ
	Có thể xấu đi bệnh Lupus ban đỏ lan tỏa cấp trước đó	-	Chưa rõ
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Đau khớp	Ít gặp*	-
	Đau cơ	Ít gặp*	Chưa rõ
	Yếu cơ	-	Chưa rõ
	Tiêu cơ vân	-	Chưa rõ
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy thận	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Bí tiểu/ tiểu ít	Hiếm gặp*	-
	Suy thận cấp	Hiếm gặp	-
Rối loạn ngực và hệ thống sinh sản	Rối loạn chức năng cương dương	Ít gặp	Ít gặp
Rối loạn chung và tại chỗ	Suy nhược	Thường gặp	-
	Tức ngực	Ít gặp*	-
	Khó chịu	Ít gặp*	-
	Phù ngoại vi	Ít gặp*	-
	Sốt	Ít gặp*	-
	Một mỏi	-	Hiếm gặp
Xét nghiệm	Tăng ure máu	Ít gặp*	-
	Tăng creatinin máu	Ít gặp*	-
	Tăng bilirubin máu	Hiếm gặp	-
	Tăng enzym gan	Hiếm gặp	Chưa rõ
	Giảm hồng cầu và giảm huyết cầu	Rất hiếm gặp	-
	Tăng glucose huyết	-	Chưa rõ
	Tăng acid uric máu	-	Chưa rõ
	Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	-	Chưa rõ
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng	Ngã	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.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc:
Trong các nghiên cứu pha II và pha III so sánh Indapamide 1,5mg và 2,5mg, phân tích kali huyết tương cho thấy nồng độ phụ thuộc liều của Indapamide.
- Indapamide 1,5mg: kali huyết tương < 3,4mmol/l được quan sát ở 10% bệnh nhân và < 3,2mmol/l ở 4% bệnh nhân sau 4 – 6 tuần điều trị. Sau 12 tuần điều trị, mức giảm trung bình của kali huyết tương là 0,23mmol/l
- Indapamide 2,5mg: kali huyết tương <3,4mmol/l được quan sát ở 25% bệnh nhân và < 3,2mmol/l ở 10% bệnh nhân sau 4-6 tuần điều trị. Sau 12 tuần điều trị, mức giảm trung bình của kali huyết tương là 0,41mmol/l

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ:
Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi được phép lưu hành rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục đánh giá cân bằng lợi ích/ nguy cơ của thuốc. Yêu cầu các chuyên gia y tế báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nghi ngờ nào về hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng
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 bao gồm nhanh chóng thải trừ thuốc khỏi cơ thể qua đường tiêu hóa bằng rửa ruột và/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 về bình thường.
Nếu hạ huyết áp đáng kể, bệnh nhân cần được điều trị bằng cách đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa với đầu hạ thấp. Nếu cần tiến hành truyền tĩnh mạch nước muối đẳng trương, hoặc có thể sử dụng các biện pháp tăng thể tích tuần hoàn.
Perindorilat là dạng hoạt động của perindopril có thể được thẩm tách.

TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: perindopril và các thuốc lợi tiểu. Mã ATC: C09BA04
Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg là sự phối hợp muối arginine của perindopril (là thuốc ức chế men 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 Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg
Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg tạo tác dụng hiệp đồng chống tăng huyết áp của hai thành phần trên.
Liên quan tới perindopril
Perindopril ức chế men chuyển, men chuyển hóa angiotensin I thành angiotensin II (là chất co mạch); ngoài ra, men này kích thích tiết ra aldosterone từ vỏ thượng thận và còn kích thích sự giáng hoá brandykinin (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.

Scanned with CamScanner

• 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 magnesi, 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 COVERSYL PLUS Arginine 5mg/1.25mg
Ở bệnh nhân tăng huyết áp ở mọi lứa tuổi, Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg 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; dừng 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 rẽ.
PICXEL, 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 PICXEL, các bệnh nhân tăng huyết áp kèm phì đại thất trái (LVH) (được đánh giá bởi chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) > 120 g/m2 ở bệnh nhân nam và > 100 g/m2 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 10mg, 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 10mg 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 g/m2) so với (-1,1 g/m2) 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 g/m2 (CI 95% (-11,5; -5,0), p<0,0001).
Hiệu quả giảm khối cơ thất trái được cải thiện tốt hơn với liều perindopril/indapamide cao hơn liều của phối hợp 2 hoạt chất này trong PRETERAX Arginine và Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg.
Đánh giá về huyết áp, sự khác biệt giữa hai nhóm được phân ngẫu nhiên, là -5,8 mmHg (CI 95% (-7,9; -3,7), p<0,0001) với huyết áp tâm thu và -2,3mmHg (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 và 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 men 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 tiểu 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.
Hơn nữa, ở các bệnh nhân tăng huyết áp dùng thuốc ngắn ngày, trung bình và dài ngày, thấy indapamide:
• 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 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 men 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 men chuyển khác và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.
Do đó không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men 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 men 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 Coversyl Plus Arginine ở trẻ em.

TÍNH CHẤT DƯỢC ĐỘNG HỌC
Liên quan tới Coversyl Plus Arginine 5mg/1.25mg:
Phối hợp perindopril với indapamide không làm thay đổi tính chất dược động học của cả hai thuốc so với khi sử dụng riêng rẽ.

Liên quan tới perindopril:
Hấp thu và sinh khả dụng:
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.
Việc ăn 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. Hai mươi bảy phần trăm 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 có 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 70ml/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 và 24 giờ (trung bình 18 giờ). Dùng liên tục không gây tích luỹ 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 1 lọ gồm 30 viên nén bao phim

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN
Đóng kín lọ thuốc để tránh ẩm. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC
3 năm kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC
Tiêu chuẩn cơ sở

CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP
Les Laboratoires Servier – France /Pháp

NHÀ SẢN XUẤT
Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 GIDY – FRANCE / Pháp

Website address: www.servier.vn

Scanned with CamScanner