157/97

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

BEATIL® 4 mg/5 mg viên nén

Rx BEATIL® 4 mg/5 mg viên nén

Perindopril tert-butylamine/ Amlodipine

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 01/6/2017

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

3x10

GRP: 0000

BEATIL® 4 mg/5 mg viên nén

BEATIL® 4 mg/5 mg viên nén

Mỗi viên nén chứa: 4 mg perindopril tert-butylamine và 5 mg amlodipine (dưới dạng muối besilate).

THUỐC BÁN THEO ĐƠN.
THUỐC UỐNG.
CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: XIN ĐỌC TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG KÈM THEO.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
BẢO QUẢN Ở NHIỆT ĐỘ DƯỚI 30°C, TRONG BAO BÌ GỐC ĐỂ TRÁNH ẨM VÀ ÁNH SÁNG.

SĐK:VN-

Sản xuất bởi:
Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniatowskiego 5, 05-825 Grodzisk Mazowiecki, Poland

Xuất xưởng và giữ giấy phép lưu hành sản phẩm bởi:
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21., Budapest, 1103, Hungary

DNNK:

GEDEON RICHTER

GRP: 0000

Số lô SX: LxxxxxA
NSX: DD MM YYYY
HD: DD MM YYYY

név/name	Beatil 4mg/5mg	ország/country	VN
		kiszerelés/quantity	30x
		típus/type	crt
szám/number	K-20877-1.1		
méret/size	70x27x125 mm		
színek/colour	P 200 P 280 P 495	unvarnished area embossing	
betűméret/font size	8 pt	megjegyzés/comment	(RG d25 - 8/8)
dátum/date	2013.06.04.		
grafikus/designer	Letti/jav.:Móni		

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

BEATIL® 4 mg/5 mg, 8 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/10 mg viên nén

Rx, Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ
Để xa tầm tay trẻ em

TÊN SẢN PHẨM

BEATIL® 4 mg/5 mg, viên nén
BEATIL® 8 mg/5 mg, viên nén
BEATIL® 4 mg/10 mg, viên nén
BEATIL® 8 mg/10 mg, viên nén

TÊN HOẠT CHẤT VÀ HÀM LƯỢNG

Viên nén BEATIL 4 mg/5 mg
Mỗi viên nén chứa 4 mg perindopril tert-butylamine và 5 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besilate).
Viên nén BEATIL 8 mg/5 mg
Mỗi viên nén chứa 8 mg perindopril tert-butylamine và 5 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besilate).
Viên nén BEATIL 4 mg/10 mg
Mỗi viên nén chứa 4 mg perindopril tert-butylamine và 10 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besilate).
Viên nén BEATIL 8 mg/10 mg
Mỗi viên nén chứa 8 mg perindopril tert-butylamine và 10 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besilate).

CÁC THÀNH PHẦN KHÁC

Cellulose, microcrystalline; Polacrilin potassium; Silica, hydrophobic colloidal; Magnesium stearate.

DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

BEATIL 4 mg/5 mg: Màu trắng hoặc gần như trắng, tròn, 2 mặt phẳng, đường kính 8 mm. Mặt bên khắc "CH3", phía bên kia không khắc.
BEATIL 8 mg/5 mg: Màu trắng hoặc gần như trắng, tròn, 2 mặt phẳng, đường kính 8 mm. Mặt bên khắc "CH4", phía bên kia không khắc.
BEATIL 4 mg/10 mg: Màu trắng hoặc gần như trắng, tròn, 2 mặt phẳng, đường kính 8 mm. Mặt bên khắc "CH5", phía bên kia không khắc.
BEATIL 8 mg/10 mg: Màu trắng hoặc gần như trắng, tròn, 2 mặt phẳng, đường kính 8 mm. Mặt bên khắc "CH6", phía bên kia không khắc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Thuốc được đóng trong vỉ PA/nhôm/PVC//nhôm. Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Phân nhóm điều trị: thuốc ức chế men chuyển và chẹn kênh canxi.
Mã ATC: C09BB04

__*Perindopril:*__

Perindopril là thuốc ức chế men chuyển angiotensin I thành angiotensin II (men chuyển angiotensin: ACE). Men chuyển, hoặc kinase, là một exopeptidase cho phép chuyển angiotensin I thành angiotensin II (một chất gây co mạch) cũng như giáng hóa các bradykinin giãn mạch thành heptapeptid không hoạt động. Việc ức chế men chuyển angiotensin, kết quả làm giảm angiotensin II trong huyết tương, điều này dẫn đến tăng hoạt động của renin (bằng cách ức chế cơ chế điều hòa ngược của sự giải phóng renin) và giảm tiết aldosterone. Vì các ACE bất hoạt bradykinin nên việc ức chế ACE làm tăng hoạt động của hệ tuần hoàn và hệ thống kallikrein-kinin tại chỗ (và vì vậy hoạt hóa hệ thống prostaglandin). Cơ chế này có thể đóng góp cho tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế men chuyển cũng như cho một số tác dụng không mong muốn của thuốc (Ví dụ: ho).
Perindopril tác động thông qua dạng chuyển hóa có hoạt tính của nó, perindoprilat. Các chất chuyển hóa khác không có tác dụng ức chế hoạt tính ACE trên **invitro**.

Tăng huyết áp:

Perindopril tác dụng trên tất cả các mức độ tăng huyết áp: nhẹ, trung bình, nặng, thuốc làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương ở cả hai tư thế nằm và đứng.
Perindopril làm giảm sức cản ngoại vi, dẫn đến giảm huyết áp. Thuốc làm tăng lưu lượng máu ngoại vi mà không ảnh hưởng đến nhịp tim.
Tăng lưu lượng máu qua thận, trong khi tốc độ lọc cầu thận (GFR) không đổi.
Tác dụng hạ áp đạt tối đa trong vòng 4-6 giờ sau khi dùng thuốc và duy trì ít nhất 24 giờ. Tác dụng đáy đạt khoảng 87-100% tác dụng đỉnh.
Tác dụng giảm huyết áp xuất hiện nhanh chóng. Ở bệnh nhân có đáp ứng, huyết áp trở lại bình thường sau 1 tháng điều trị và duy trì ở mức ổn định không gặp hiện tượng quen thuốc nhanh.
Ngừng điều trị không gây tác dụng phản hồi (rebound effect).
Perindopril làm giảm phì đại thất trái.
Ở người, perindopril đã được chứng minh có tác dụng giãn mạch. Thuốc cải thiện tính đàn hồi động mạch lớn và giảm tỉ số lớp áo giữa của thành mạch/lòng mạch ở các động mạch nhỏ.

Bệnh nhân có bệnh động mạch vành ổn định:

Nghiên cứu EUROPA là nghiên cứu lâm sàng quốc tế, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng placebo kéo dài 4 năm.
Nghiên cứu gồm 12218 bệnh nhân trên 18 tuổi được dùng ngẫu nhiên 8 mg perindopril tert-butylamine (n=6110) hoặc giả dược (n=6108).
Nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu có bằng chứng về bệnh động mạch vành nhưng không có bằng chứng về dấu hiệu lâm sàng của suy tim. Nhìn chung, 90% bệnh nhân trước đó đã có nhồi máu cơ tim và/hoặc có tái thông mạch vành. Hầu hết bệnh nhân dùng thuốc nghiên cứu theo điều trị quy ước bao gồm thuốc ức chế kết tập tiểu cầu, thuốc hạ mỡ máu và các thuốc chẹn beta.
Tiêu chuẩn chính đánh giá hiệu quả là tổng hợp của tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, và/hoặc ngừng tim được hồi sức thành công.
Điều trị với 8 mg perindopril tert-butylamine tương đương 10mg perindopril arginine mỗi ngày một lần đã làm giảm rõ rệt chỉ tiêu chính (primary endpoint): 1,9% (giảm nguy cơ tương đối RRR 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p < 0,001).
Ở những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và/hoặc tái thông mạch vành, thuốc làm giảm 2,2% tương ứng với RRR 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p <0,001) trong chỉ tiêu chính khi so sánh với giả dược.

__*Amlodipine:*__

Amlodipine là chất ức chế dòng ion canxi đi vào, thuộc nhóm dihydropyridine (chẹn kênh chậm 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 amlodipine là do tác dụng trực tiếp làm giãn cơ trơn mạch máu. Cơ chế chính xác mà amlodipine làm giảm cơn đau thắt ngực chưa được xác định đầy đủ, nhưng amlodipine làm giảm tổng gánh nặng thiếu máu cục bộ nhờ 2 tác dụng sau đây:
- Amlodipine làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên và do đó làm giảm tổng trở kháng mạch ngoại biên (giảm hậu gánh). Vì nhịp tim vẫn duy trì ổn định, sự giảm gánh nặng cho tim không qua tái sử làm giảm sự tiêu thụ năng lượng [illegible]

ở nhóm dùng amlodipine 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 điều trị amlodipine so với chlorthalidone, RR: 0,96 (95%CI [0,89-1,02]) p=0,20.

Trẻ em

Cơ quan quản lý thuốc châu Âu miễn nghĩa vụ cung cấp các kết quả nghiên cứu của BEATIL trên trẻ em tăng huyết áp và/hoặc bệnh động mạch vành ổn định.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tốc độ và mức độ hấp thu của perindopril và amlodipine trong chế phẩm phối hợp BEATIL khác nhau không đáng kể so với tốc độ và mức độ hấp thu của perindopril và amlodipine từ các chế phẩm đơn thành phần.

__*Perindopril:*__

Sau khi uống, perindopril nhanh chóng được hấp thu và đạt nồng độ đỉnh trong vòng 1 giờ. Thời gian bán thải trong huyết tương của perindopril là 1 giờ.
Perindopril là một tiền chất, 27% liều dùng ban đầu vào máu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính, perindoprilat. Ngoài perindoprilat, perindopril còn tạo ra 5 chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của perindoprilat đạt được trong vòng 3-4 giờ.
Thức ăn làm giảm chuyển hóa perindopril thành perindoprilat, do đó sinh khả dụng của thuốc giảm, perindopril tert-butylamine nên được uống một liều duy nhất mỗi ngày vào buổi sáng trước khi ăn.
Người ta đã chứng minh được mối quan hệ tuyến tính giữa liều dùng perindopril và hàm lượng của nó trong huyết tương.
Thể tích phân bố của perindoprilat Vd = 0,2 l/kg ở dạng không liên kết. Tỉ lệ gắn với protein huyết tương của perindoprilat vào khoảng 20%, chủ yếu gắn với men chuyển angiotensin, nhưng phụ thuộc liều lượng. Perindoprilat thải trừ trong nước tiểu, thời gian bán thải của phần không liên kết xấp xỉ 17 giờ, đạt trạng thái ổn định trong vòng 4 ngày.
Sự thải trừ của perindoprilat giảm ở người cao tuổi và bệnh nhân suy tim hoặc suy thận. Do vậy cần giám sát thường xuyên nồng độ creatinine và kali.
Hệ số thanh thải của perindoprilat qua thẩm tách là 70 ml/phút.
Động học perindopril thay đổi ở bệnh nhân xơ gan: hệ số thanh thải qua gan của perindopril giảm một nửa. Tuy nhiên, số lượng perindoprilat hình thành không giảm, do đó không cần điều chỉnh liều.

__*Amlodipine:*__

Sau khi uống với liều điều trị, amlodipine nhanh chóng được hấp thu, đạt nồng độ đỉnh trong máu trong vòng 6-12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đạt 64-80%. Thể tích phân bố Vd xấp xỉ 21 l/kg. Thức ăn không làm giảm sinh khả dụng của thuốc. Nghiên cứu in vitro cho thấy 97,5% amlodipine trong tuần hoàn liên kết với protein huyết tương.
Thời gian bán thải cuối cùng khoảng 35-50 giờ và phù hợp với liều 1 lần 1 ngày. Amlodipine được chuyển hóa phần lớn ở gan thành chất chuyển hóa không hoạt tính. Khoảng 60% liều uống được thải trừ qua nước tiểu, 10% dưới dạng không đổi.
Sử dụng ở người cao tuổi: thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipine là tương tự ở người cao tuổi và người trẻ. Hệ số thanh thải của amlodipine có xu hướng giảm dẫn tới sự tăng AUC và thời gian bán thải ở người cao tuổi. Liều dùng được khuyến cáo cho người cao tuổi giống như người trẻ, mặc dù vậy sự tăng liều nên được tiến hành một cách thận trọng.
Sử dụng trong bệnh nhân suy thận: Sự thay đổi nồng độ amlodipine trong huyết tương không liên quan đến mức độ suy thận. Amlodipine không bị thẩm tách.
Sử dụng ở bệnh nhân suy chức năng gan: Dữ liệu lâm sàng cho việc sử dụng amlodipine trên bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Bệnh nhân suy chức năng gan có hệ số thanh thải amlodipine giảm, kết quả tăng thời gian bán thải và tăng AUC xấp xỉ 40-60%.

CHỈ ĐỊNH

BEATIL được chỉ định như liệu pháp thay thế trong điều trị tăng huyết áp hoặc bệnh mạch vành ổn định, ở những bệnh nhân trước đó đã được điều trị phối hợp bằng perindopril và amlodipine với mức liều tương đương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Quá mẫn với perindopril hoặc bất cứ các thuốc ức chế men chuyển nào khác.
- Tiền sử phù mạch khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển.
- Phù mạch do di truyền hoặc tự phát.
- Phụ nữ có thai ở quý 2 hoặc 3 của thai kỳ (xem mục ***Cảnh báo và thận trọng***).
- Hạ huyết áp nặng.
- Quá mẫn với amlodipine hoặc bất cứ thuốc nào thuộc nhóm dihydropyridine.
- Sốc bao gồm cả sốc tim.
- Tắc nghẽn dòng máu ra của tâm thất trái (ví dụ: hẹp động mạch chủ ở mức độ nặng).
- Suy tim huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Dùng đường uống.
Uống 1 viên/ngày, tốt nhất uống vào buổi sáng và trước bữa ăn.
Các chế phẩm phối hợp với liều cố định không thích hợp cho khởi đầu điều trị.
Nếu việc hiệu chỉnh liều là cần thiết, cần sử dụng các chế phẩm đơn thành phần.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận và người cao tuổi:

Tốc độ thải trừ của perindoprilat giảm ở người già và bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Do đó cần kiểm soát thường xuyên mức creatinine và kali.
BEATIL có thể được dùng với bệnh nhân có độ thanh thải creatinine Clcr ≥60 ml/phút, không thích hợp với bệnh nhân có Clcr <60 ml/phút. Với những bệnh nhân này, cần hiệu chỉnh liều với các thuốc đơn thành phần.
Sự thay đổi nồng độ amlodipine huyết tương không liên quan đến mức độ suy thận. Amlodipine không thể thẩm tách.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan:

Mức liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan chưa được thiết lập. Vì vậy thuốc nên sử dụng thận trọng với những bệnh nhân này.

Trẻ em:

Thuốc không nên sử dụng cho trẻ nhỏ và thiếu niên vì hiệu lực và khả năng dung nạp của perindopril khi dùng đơn độc hoặc dùng phối hợp với amlodipine vẫn chưa được thiết lập cho các đối tượng này.

CÁC CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Tất cả các thận trọng liên quan đến mỗi thành phần, như đã liệt kê ở dưới, cũng nên được áp dụng với chế phẩm phối hợp BEATIL.

__*Liên quan đến perindopril:*__

Quá mẫn/phù mạch:

Phù mạch ở mặt, tứ chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo hiếm gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế men chuyển, bao gồm cả

sẽ làm tăng cung cấp oxy ở cơ tim của bệnh nhân co co thắt động mạch vành (đau thắt ngực Prinzmetal hoặc đau thắt ngực biến thể).
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 amlodipine.
Với bệnh nhân đau thắt ngực, dùng mỗi ngày một viên sẽ làm tăng tổng thời gian luyện tập thể lực, làm chậm thời gian khởi phát đau thắt ngực và làm chậm thời gian xuất hiện ST chênh xuống 1 mm và còn làm giảm tần số cơn đau thắt ngực và giảm nhu cầu dùng viên nén glyceryl trinitrat.
Amlodipine không gây tác dụng có hại trên chuyển hóa hoặc gây thay đổi lipid trong huyết tương và thích hợp để dùng cho các bệnh nhân hen, tiểu đường, gút.
Sử dụng cho bệnh nhân mạch vành (CAD):

Bảng 1. Tỉ lệ các kết quả lâm sàng cho nghiên cứu CAMELOT					
Tần suất các biến cố tim mạch Số lượng (%)				Amlodipine so với giả dược	
Kết quả	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Tỉ số rủi ro (95% CI)	P
Chỉ tiêu chính					
Biến cố bất lợi trên tim mạch	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.58)	.003
Chỉ tiêu thành phần					
Tái thông mạch vành	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03
Nhập viện vì đau thắt ngực	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	.002
Nhồi máu cơ tim không gây tử vong	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	.37
Đột quỵ hoặc thiếu máu não thoáng qua (TIA)	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	.15
Tử vong do tim mạch	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27
Nhập viện do suy tim (CHF)	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46
Ngừng tim có hồi phục	0	4 (0.6)	1 (0.1)	Không áp dụng	.04
Bệnh mạch máu ngoại biên mới khởi phát	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24

Hiệu quả của amlodipine trong việc ngăn ngừa các biến cố lâm sàng ở những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành (CAD) đã được đánh giá trong một nghiên cứu độc lập, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược trên 1997 bệnh nhân: So sánh Amlodipine với Enalapril trên khả năng hạn chế nguy cơ huyết khối (CAMELOT). Trong số những bệnh nhân này, 663 người đã được điều trị với amlodipine 5-10 mg, 673 bệnh nhân đã được điều trị với enalapril 10-20 mg, và 655 bệnh nhân đã được điều trị với giả dược, ngoài ra bệnh nhân còn được dùng thêm statin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và aspirin trong vòng 2 năm. Các kết quả được trình bày trong bảng 1. Kết quả cho thấy bệnh nhân được điều trị với amlodipine ít nguy cơ nhập viện do đau thắt ngực hơn và ít phải tái thông mạch máu hơn.
Sử dụng ở bệnh nhân suy tim:
Dựa trên nghiên cứu huyết động và khả năng hoạt động thể lực, các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân suy tim độ II-IV theo phân loại của NYHA (New York Heart Association: Hiệp hội tim mạch New York) cho thấy amlodipine không làm nặng thêm tình trạng lâm sàng được đánh giá bằng sức chịu đựng tập luyện thể lực (exercise tolerance), phân số tống máu thất trái và triệu chứng lâm sàng.
Một nghiên cứu đối chứng với giả dược (PRAISE) được thiết kế để đánh giá tác dụng của amlodipine trên bệnh nhân suy tim độ III-IV theo phân loại của NYHA, bệnh nhân đang được dùng digoxin, thuốc lợi tiểu và các thuốc ức chế men chuyển. Kết quả cho thấy amlodipine không làm tăng nguy cơ tử vong, tử vong kết hợp với trụy tim bệnh tật.
Trong một nghiên cứu tiếp theo, trong thời gian dài, có đối chứng giả dược (PRAISE-2) của amlodipine trên bệnh nhân suy tim độ III và IV không có triệu chứng hoặc dấu hiệu cho thấy đang bị thiếu máu cục bộ, đang sử dụng với liều ổn định các thuốc ức chế men chuyển, digitalis và thuốc lợi tiểu. Kết quả cho thấy amlodipine không ảnh hưởng tỉ lệ tử vong toàn bộ hoặc tử vong do tim mạch. Với cùng các đối tượng trên amlodipine có liên quan đến việc tăng các báo cáo về phù phổi.
Amlodipine không gây tác dụng có hại trên chuyển hóa hoặc gây thay đổi lipid trong huyết tương và thích hợp để dùng cho các bệnh nhân hen, tiểu đường, gút.
Điều trị dự phòng nhồi máu cơ tim (ALLHAT):
Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi về tỷ lệ tử vong và bệnh tật tên là Thử nghiệm điều trị chống tăng huyết áp và hạ lipid để ngăn ngừa nhồi máu cơ tim (ALLHAT) được tiến hành để so sánh các thuốc mới: amlodipine 2,5-10 mg/ngày (thuốc chẹn kênh calci) hoặc lisinopril 10-40 mg/ngày (ức chế ACE), hoặc thuốc lợi tiểu thiazid, chlorthalidone 12,5-25 mg/ngày cho các trường hợp tăng huyết áp từ nhẹ tới trung bình.
Tổng cộng có 33357 bệnh nhân cao huyết áp 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 1 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 typ II (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), phì đại tâm thất trái được chẩn đoán bằng điện tâm đồ hoặc sóng siêu âm tim (20,9%), đang nghiện thuốc lá (21,9%).
Chỉ tiêu nghiên cứu chính là tỉ lệ tử vong do bệnh mạch vành hoặc nhồi máu cơ tim không tử vong. Không có sự khác biệt đáng kể về chỉ tiêu nghiên cứu chính giữa liệu pháp amlodipine với liệu pháp chlorthalidone: RR: 0,98 (95%CI [0,90-1,07] p=0,65). Trong các chỉ tiêu phụ, người ta nhận thấy tỷ lệ suy tim (một chỉ tiêu trong tập hợp chỉ tiêu tim mạch kết hợp)

này nên ngừng sử dụng BEATIL, bắt đầu các biện pháp kiểm soát thích hợp và tiếp tục đến khi các triệu chứng được kiểm soát. Trong các trường hợp sưng chỉ giới hạn trên mặt và môi, các triệu chứng sẽ tự giảm biến mất mà không cần điều trị, mặc dù vậy thuốc kháng histamin hữu ích trong việc làm giảm triệu chứng.
Phù mạch liên quan đến phù nề thanh quản có thể gây tử vong. Trường hợp phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có nguy cơ tắc nghẽn đường thở, cần được cấp cứu bằng adrenaline và duy trì thông khí đường thở. Bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ đến khi các triệu chứng được kiểm soát hoàn toàn.
Bệnh nhân có tiền sử phù mạch (không liên quan đến các thuốc ức chế men chuyển) thường tăng nguy cơ bị phù mạch khi dùng các thuốc ức chế men chuyển.
Phù mạch đường ruột hiếm khi được ghi nhận ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển. Những bệnh nhân có dấu hiệu đau bụng (có hoặc không kèm buồn nôn, nôn), trong một số trường hợp không có biểu hiện phù mặt từ trước và mức độ esterase C-1 bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng chụp CT scan bụng, siêu âm hoặc phẫu thuật và các triệu chứng thường biến mất sau khi ngừng các thuốc ức chế men chuyển. Phù mạch ruột nên là một trong những chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển có biểu hiện đau bụng.
Phản ứng phản vệ trong quá trình gạn tách Lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL):
Bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển trong quá trình gạn tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) với dextran sulphate hiếm khi có phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng. Phản ứng này có thể tránh được bằng cách tạm ngừng các thuốc ức chế men chuyển trước khi tiến hành gạn tách LDL.
Phản ứng phản vệ trong giải mẫn cảm:
Bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong thời gian giải mẫn cảm (ví dụ: nọc ong) có thể gặp phản ứng phản vệ. Phản ứng này có thể tránh bằng cách tạm ngừng sử dụng các thuốc ức chế men chuyển. Tuy nhiên phản ứng phản vệ có thể tái phát khi tiếp xúc trở lại.
Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt/Giảm tiểu cầu/Thiếu máu:
Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có biến chứng khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra. Perindopril nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh mạch collagen, điều trị ức chế miễn dịch, điều trị với allopurinol hoặc procainamide, đặc biệt nếu có suy thận từ trước. Một số bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng, trong một vài trường hợp không đáp ứng với kháng sinh liều cao. Nếu chỉ định perindopril cho những bệnh nhân này, cần định kì theo dõi số lượng bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân thông báo mọi dấu hiệu nhiễm trùng.
Hạ huyết áp:
Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây chứng hạ huyết áp. Hạ huyết áp triệu chứng hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng và thường xảy ra ở bệnh nhân giảm thể tích dịch như dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, chạy thận nhân tạo, tiêu chảy, nôn, hoặc những người có tăng huyết áp phụ thuộc renin nặng. Ở bệnh nhân có nguy cơ cao hạ huyết áp triệu chứng, nên theo dõi chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và kali trong quá trình điều trị với BEATIL.
Tương tự, nên thận trọng với bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch não, ở những bệnh nhân này hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt trong tư thế nằm ngửa, nếu cần, nên truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%). Phản ứng hạ áp thoáng qua không cần ngừng thuốc, có thể dùng thuốc bình thường khi huyết áp tăng trở lại sau khi tăng thể tích dịch.
Hẹp động mạch chủ và van hai lá/ bệnh cơ tim phì đại:
Giống như các thuốc ức chế men chuyển khác, perindopril nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân bị hẹp van hai lá và tắc nghẽn đầu ra của thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.
Suy thận:
Trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinine <60 ml/phút) cần chuẩn độ liều riêng rẽ bằng thuốc đơn thành phần.
Thường xuyên theo dõi nồng độ kali và creatinine huyết ở bệnh nhân suy thận.
Trường hợp bệnh nhân bị hẹp động mạch thận ở cả 2 thận hoặc hẹp động mạch thận ở những người có một bên thận, được điều trị với các thuốc ức chế men chuyển mà bị tăng ure máu và creatinine huyết thanh thường hồi phục khi ngừng thuốc. Điều này có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận. Nếu bệnh nhân bị tăng huyết áp do bệnh mạch thận, việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển tăng nguy cơ hạ áp nặng và suy thận. Một số bệnh nhân tăng huyết áp mà không kèm bệnh mạch thận từ trước có nguy cơ tăng ure máu và creatinine huyết thanh, thường nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi sử dụng đồng thời perindopril với một thuốc lợi tiểu. Điều này thường gặp hơn với bệnh nhân có suy thận từ trước.
Suy gan:
Các thuốc ức chế men chuyển hiếm khi liên quan đến hội chứng bắt đầu với vàng da ứ mật, tiến triển đến hoại tử gan đột ngột và đôi khi tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển có vàng da hoặc tăng men gan nên ngừng thuốc và có chế độ chăm sóc thích hợp.
Chủng tộc:
Các thuốc ức chế ACE gây phù mạch ở những bệnh nhân da đen với tỷ lệ cao hơn so với các màu da khác.
Tương tự các thuốc ức chế ACE khác, perindopril ít hiệu quả trong việc làm giảm huyết áp ở bệnh nhân da đen hơn, có thể do tỉ lệ lớn người da đen bị tăng huyết áp có tình trạng renin ở mức thấp.
Ho:
Ho khan được ghi nhận khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển. Ho thường dai dẳng và ngừng khi ngừng thuốc. Ho do các thuốc ức chế men chuyển cần được xem xét như là một phần của chẩn đoán phân biệt các loại ho.
Phẫu thuật/Gây mê:
Ở những bệnh nhân trải qua đại phẫu hoặc trong khi gây mê với các tác nhân có thể gây hạ huyết áp, BEATIL ức chế sự hình thành angiotensin II thứ phát do giải phóng renin bù. Nên ngừng thuốc một ngày trước khi phẫu thuật. Nếu hạ huyết áp xảy ra và được coi là do cơ chế này, cần điều trị bằng cách tăng thể tích dịch.
Tăng kali máu:
Tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận trong một số bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế men chuyển, bao gồm perindopril. Các yếu tố nguy cơ tăng kali máu bao gồm người có suy thận, giảm chức năng thận, tuổi tác (> 70 tuổi), đái tháo đường, có các biến cố gian phát, đặc biệt là mất nước, suy tim mất bù cấp, toan chuyển hóa, sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, eplerenone, triamterene hoặc

amlodipine: các thuốc bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali, hoặc những bệnh nhân dùng các loại thuốc khác có nguy cơ tăng kali huyết (ví dụ heparin). Việc sử dụng các thuốc bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, hoặc các chất thay thế muối có chứa kali đặc biệt là ở những bệnh nhân suy thận có thể dẫn đến tăng kali huyết. Tăng kali huyết gây rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Nếu phải sử dụng đồng thời perindopril với bất kỳ tác nhân nào đã đề cập ở trên, cần sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết.

Bệnh nhân đái tháo đường:

Bệnh nhân đái tháo đường được điều trị với các thuốc chống đái tháo đường uống (sulfonylurea, insulin, thuốc kiểm soát đường huyết chậm chế nhóm thiazolidinedione) cần theo dõi chặt chẽ đường huyết trong tháng đầu điều trị với thuốc ức chế men chuyển.

Liên quan đến amlodipine:

Tính an toàn và hiệu quả của amlodipine trong bệnh nhân tăng cơn tăng huyết áp vẫn chưa được thiết lập.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan:

Nếu với tất cả các thuốc chẹn kênh canxi, thời gian bán thải của amlodipine dài hơn và giá trị AUC cao hơn ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Do đó, thuốc nên dùng thận trọng và những bệnh nhân này và sự giám sát chặt chẽ các enzym gan.

Bệnh nhân suy tim:

Bệnh nhân suy tim nên sử dụng thận trọng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, kéo dài trong thời gian dài (PRAISE-2) trên bệnh nhân suy tim độ III và IV không có triệu chứng lâm sàng, dữ liệu phân loại của NYHA, amlodipine liên quan đến các trào ngược về tăng ngực và phù phổi mặc dù không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm ngược lại bằng giữa giữa nhóm giả dược. Các thuốc chẹn kênh canxi, bao gồm cả amlodipine, nên sử dụng thận trọng trên bệnh nhân suy tim tắc nghẽn tim, vì có thể làm tăng ngực và dẫn đến tim mạch và tử vong.

Phụ nữ có thai và cho con bú:

Ảnh hưởng của chế độ ăn phối hợp trên phụ nữ có thai và cho con bú vẫn chưa được xác định.

Phụ nữ có thai:

BEATIL không được dùng trong 3 tháng đầu của thai kì. Nếu có thai hoặc có kế hoạch mang thai cần chuyển sang liệu pháp điều trị thay thế ngay khi có thể.

BEATIL chống chỉ định trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kì.

Liên quan đến perindopril

Việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển không được khuyến cáo trong 3 tháng đầu của thai kì. Chống chỉ định dùng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kì.

Bằng chứng dịch tễ về nguy cơ gây quái thai do việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu của thai kì vẫn chưa được kết luận. Tuy nhiên không loại trừ khả năng làm tăng nhẹ nguy cơ này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển được coi là cần thiết, các bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang liệu pháp điều trị thay thế khác đã được chứng minh là an toàn trong thai kì. Phụ nữ đã được chẩn đoán có thai, cần ngừng ngay việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển và điều trị thay thế bằng liệu pháp khác.

Việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kì có thể gây độc tính với bào thai (giảm chức năng thận, thiểu ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

Nếu đã sử dụng thuốc ức chế men chuyển từ 3 tháng giữa thai kì, người mẹ nên xét đến kiểm tra hậu sản bằng thăm dò hộp sọ của bào thai.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã sử dụng thuốc ức chế men chuyển nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng huyết áp.

Liên quan đến amlodipine

Tính an toàn của amlodipine trong thai kì vẫn chưa được thiết lập.

Trong các nghiên cứu trên động vật, đã quan sát thấy thuốc gây độc trên sự sinh sản khi dùng liều cao.

Sử dụng trong thai kì trong tương lai chỉ được khuyến cáo khi không có giải pháp thay thế an toàn hơn và khi tình trạng bệnh gây ra nhiều nguy cơ hơn cho cả mẹ và thai nhi.

Phụ nữ đang cho con bú:

BEATIL không nên sử dụng với phụ nữ đang cho con bú. Do đó nên lựa chọn dùng nuôi con bằng sữa mẹ hoặc dùng BEATIL sau khi đánh giá tầm quan trọng của liệu pháp đối với người mẹ.

Liên quan đến perindopril

Do không có thông tin liên quan đến việc sử dụng perindopril trong phụ nữ đang cho con bú, perindopril không được khuyến cáo sử dụng với đối tượng này, và nên lựa chọn biện pháp thay thế an toàn hơn đặc biệt khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc sinh non.

Liên quan đến amlodipine

Chưa rõ amlodipine có bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Việc quyết định lựa chọn ngừng thuốc hay ngừng cho con bú cần được cân nhắc giữa lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ đối với trẻ và lợi ích của amlodipine đối với người mẹ.

Ảnh hưởng đến sự sinh sản:

Đã có báo cáo về sự thay đổi có thể đảo ngược về mặt sinh hóa ở phần đầu tinh trùng của một bệnh nhân điều trị với thuốc chẹn kênh canxi. Thiếu các dữ liệu lâm sàng liên quan đến ảnh hưởng của amlodipine lên khả năng sinh sản.

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của BEATIL trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy vì đôi khi người bệnh chóng mặt hoặc mệt mỏi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Liên quan đến perindopril

Thuốc lợi tiểu giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali:

Mặc dù kali huyết thường vẫn nằm trong giới hạn bình thường, tăng kali máu có thể xảy ra ở một số bệnh nhân được điều trị với perindopril. Thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, eplerenone, hoặc amiloride), các chế phẩm bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali có thể gây dẫn đến tăng đáng kể kali huyết trên bệnh nhân, không được khuyến cáo. Tiếp tục sử dụng đồng thời được chỉ định nên thận trọng và kiểm tra thường xuyên nồng độ kali huyết thanh.

Lithium:

Có báo cáo về sự tăng có hồi phục của nồng độ và độc tính ngộ độc thần kinh nặng của lithium huyết thanh trong khi sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển. Sự phối hợp perindopril với lithium không được khuyến cáo. Nếu việc kết hợp này được xác định là cần thiết, nên kiểm soát mức lithium huyết thanh cẩn thận.

Estramustine:

Tăng nguy cơ phù mạch.

Các thuốc chống viêm phi steroid (NSAID) bao gồm cả aspirin với liều ≥3 g/ngày:

Khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc chống viêm phi steroid (như acetylsalicylic, với liều chống viêm, các thuốc ức chế chọn lọc COX2 và các thuốc NSAID ít chọn lọc khác), có thể xảy ra hiện tượng giảm tác dụng chống tăng huyết áp. Đồng thời thuốc ức chế men chuyển và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm xấu đi suy giảm chức năng thận bao gồm có suy thận cấp và tăng kali huyết, đặc biệt ở người bệnh mất chức năng thận từ trước. Nên theo dõi chặt chẽ các thuốc này, đặc biệt ở người cao

Hệ thống cơ quan theo phân loại MedDRA	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Amlodipine	Perindopril
Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng	Viêm mũi	Ít gặp	Rất hiếm gặp
Các rối loạn máu và hệ thống bạch huyết	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, tan máu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Mất bạch cầu hạt hoặc giảm khả năng tạo huyết cầu	-	Rất hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Thiếu máu tan huyết ở bệnh nhân thiếu hụt G-6PDH	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Quá mẫn	Rất hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng đường huyết	Rất hiếm gặp	-
	Hạ đường huyết	-	Chưa rõ
	Tăng kali huyết	-	Chưa rõ
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Ít gặp	-
	Thay đổi tâm trạng (bao gồm lo lắng)	Ít gặp	Ít gặp
	Rối loạn giấc ngủ	-	Ít gặp
	Lo lắng	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Trầm cảm	Ít gặp	
Hệ thần kinh	Buồn ngủ	Thường gặp	
	Chóng mặt	Thường gặp	Thường gặp
	Đau đầu, đặc biệt giai đoạn đầu điều trị	Thường gặp	Thường gặp
	Run	Ít gặp	-
	Giảm cảm giác	Ít gặp	-
	Dị cảm	Ít gặp	Thường gặp
	Bệnh thần kinh ngoại biên	Rất hiếm gặp	-
	Ngất	Ít gặp	-
	Loạn vị giác	Ít gặp	Thường gặp
	Tăng trương lực cơ	Rất hiếm gặp	
Mắt	Giảm thị lực	Ít gặp	Thường gặp
Tai và mê đạo	Ù tai	Ít gặp	Thường gặp
	Chóng mặt	-	Thường gặp
Tim	Nhịp tim nhanh	Thường gặp	-
	Đau thắt ngực	-	Rất hiếm gặp
	Nhồi máu cơ tim do 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 tâm nhĩ)	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Mạch	Cơn bừng đỏ	Thường gặp	-
	Hạ huyết áp (và những ảnh hưởng liên quan đến việc hạ huyết áp)	Ít gặp	Thường gặp
	Tắc bắc mạch máu não có thể thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao	-	Rất hiếm gặp
	Viêm mạch	Rất hiếm gặp	Chưa rõ
Hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Ít gặp	Thường gặp
	Ho	Rất hiếm gặp	Thường gặp
	Co thắt phế quản	-	Ít gặp
	Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan	-	Rất hiếm gặp
Hệ thống tiêu hóa	Tăng sắc tố	Rất hiếm gặp	-
	Rối loạn	Thường gặp	Thường gặp
	Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp
	Nôn	Ít gặp	Thường gặp
	Khó tiêu	Ít gặp	Thường gặp
	Thay đổi nhu động ruột (bao gồm tiêu chảy và táo bón)	Ít gặp	-
	Khô miệng	Ít gặp	Ít gặp

Các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, sulphonamide hạ đường huyết):
Việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng insulin hoặc sulphonamide. Sự khởi phát của giai đoạn hạ đường huyết là rất hiếm khi thể xảy ra, khả năng dung nạp glucose kém có thể làm giảm nhu cầu insulin.

Các thuốc lợi tiểu:
Bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt ở những người đang bị mất dịch và/hoặc muối, có thể gặp hạ huyết áp quá mức khi bắt đầu điều trị với thuốc ức chế men chuyển. Điều này có thể giải quyết bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu, tăng lượng dịch và muối trước khi bắt đầu liệu pháp perindopril với liều thấp và tăng liều dần.

Các thuốc cường giao cảm:
Các thuốc cường giao cảm làm giảm tác dụng hạ áp của các thuốc ức chế men chuyển.

Vàng:
Phản ứng Nitroid (triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn mửa và hạ huyết áp) hiếm gặp với bệnh nhân sử dụng vàng dạng tiêm (natri aurothiomalate) phối hợp với các thuốc ức chế men chuyển như perindopril.

Liên quan đến amlodipine

Dantrolene (dạng truyền): Trên động vật, rối loạn do cùng làm thất và huỷ tim mạch đã được quan sát thấy kèm với tăng kali máu sau khi dùng đồng thời verapamil và dantrolene tiêm tĩnh mạch. Do nguy cơ tăng kali máu, nên tránh phối hợp với thuốc chẹn kênh canxi như amlodipine cho những bệnh nhân rất bị tăng thân nhiệt ác tính và trong điều trị bệnh tăng thân nhiệt ác tính.

Tránh phối hợp amlodipine với bưởi chùm hoặc nước bưởi chùm vì nó làm tăng sinh khả dụng của thuốc dẫn đến tăng tác dụng hạ áp.

Các thuốc ức chế CYP3A4:
Sử dụng đồng thời amlodipine với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hoặc trung bình (như các chất ức chế protease, không nấm nhóm azole, macrolide như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng nồng độ amlodipine trong máu. Biểu hiện lâm sàng của sự thay đổi các thông số dược động học thể hiện ở nguy cơ tăng lên giả. Theo dõi lâm sàng và hiệu chỉnh liều có thể cần thiết.

Các thuốc cảm ứng CYP3A4:
Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của các thuốc cảm ứng CYP3A4 lên amlodipine. Việc sử dụng đồng thời amlodipine với các thuốc cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin, hypericum perforatum) làm giảm nồng độ amlodipine trong huyết tương. Amlodipine nên được sử dụng thận trọng cùng với các thuốc cảm ứng CYP3A4.

Ảnh hưởng của amlodipine trên các thuốc khác:
Tác dụng hạ áp của amlodipine làm tăng tác dụng hạ áp của các thuốc có tác dụng hạ áp khác.

Trong các nghiên cứu lâm sàng tiến hành riêng, amlodipine không làm thay đổi được động học của atorvastatin, digoxin, warfarin hoặc cyclosporin.

Liên quan đến BEATIL

Baclofen:
Tăng tác dụng hạ áp. Theo dõi huyết áp, chức năng thận và hiệu chỉnh liều thuốc chống tăng huyết áp nếu cần.

Các thuốc chống tăng huyết áp (như thuốc chẹn beta) và thuốc giãn mạch:
Việc sử dụng đồng thời với các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ áp của perindopril và amlodipine. Sử dụng đồng thời với nitroglycerine, các nitrat khác hoặc các thuốc giãn mạch làm tăng tác dụng hạ áp, do đó cần được xem xét một cách thận trọng.

Corticosteroid, tetracosactide:
Giảm tác dụng hạ áp (do corticosteroid giữ muối và nước).

Alpha-blocker (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin):
Tăng tác dụng hạ áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.

Amifostine:
Làm tăng tác dụng hạ áp của amlodipine.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng/thuốc chống loạn thần/thuốc gây mê:
Tăng tác dụng hạ áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin về quá liều BEATIL ở người.

Với Amlodipine, thông tin cho việc quá liều còn hạn chế. Quá liều 1 lượng lớn có thể gây giãn mạch ngoại vi quá mức dẫn đến kéo dài tình trạng hạ huyết áp hệ thống, kích động tim đập nhanh do phản xạ. Nhồi máu cơ tim do sự ảnh hưởng hạ huyết áp hệ thống mạnh và kéo dài bao gồm cả sốc dẫn đến tử vong.

Trường hợp hạ huyết áp mạnh do quá liều amlodipine cần biện pháp tim mạch tích cực gồm giám sát thường xuyên chức năng tim và hô hấp, nâng cao các chi, chú ý đến thể tích dịch tuần hoàn và lượng nước tiểu. Với thuốc co mạch có thể hữu ích trong việc phục hồi trương lực mạch máu và huyết áp với điều kiện là không có chống chỉ định cho việc sử dụng nó. Tiêm tĩnh mạch canxi gluconat có thể có lợi trong việc đảo ngược tác dụng ức chế kênh canxi. Trong một số trường hợp có thể rửa dạ dày. Ở người tình nguyện khỏe mạnh việc sử dụng than hoạt 2 giờ sau khi uống 10 mg amlodipine đã làm giảm tỷ lệ hấp thu amlodipine.

Vì amlodipine gắn kết mạnh với protein huyết tương, lọc máu thường không hữu ích trong việc giải độc.

Với perindopril, các thông tin cho việc quá liều còn hạn chế. Các triệu chứng do việc quá liều các thuốc ức chế men chuyển có thể bao gồm hạ huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, tăng thông khí, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo lắng, ho khô.

Trong trường hợp quá liều bệnh nhân có thể được truyền dung dịch nước muối sinh lý. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở "vị trí sốc". Cũng nên xem xét việc truyền angiotensin II và/hoặc tiêm tĩnh mạch catecholamine. Có thể loại perindopril khỏi tuần hoàn hệ thống bằng thẩm tách máu. Liệu pháp dùng máy tạo nhịp tim được chỉ định trong chậm nhịp tim không đáp ứng. Nên kiểm soát thường xuyên các tín hiệu sống còn, điện giải và nồng độ creatinine huyết thanh.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây đã được ghi nhận trong quá trình sử dụng đơn độc perindopril hoặc amlodipine và được xếp theo tần suất theo phân loại MedDRA trên cơ quan tác động và theo tần suất xuất hiện.

Rất thường gặp (≥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 rõ (không thể ước tính từ các số liệu có sẵn).

	Táo bón	-	Thường gặp
	Viêm tụy	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm dạ dày	Rất hiếm gặp	-
Gan mật	Vàng da ứ mật	Rất hiếm gặp	-
	Viêm gan bao gồm cả hoại tử tế bào gan hoặc ứ mật	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Da và mô dưới da	Phù mạch (phù Quincke) ở mặt, tứ 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
	Viêm da tróc vảy	Rất hiếm gặp	-
	Hội chứng Stevens-Johnson	Rất hiếm gặp	-
	Viêm da ánh sáng	Rất hiếm gặp	-
	Rụng tóc	Ít gặp	-
	Ban xuất huyết	Ít gặp	-
	Thay đổi màu sắc da	Ít gặp	-
	Tăng tiết mồ hôi	Ít gặp	Ít gặp
	Ngứa	Ít gặp	Thường gặp
	Phát ban	Ít gặp	Thường gặp
	Ngoại ban	Ít gặp	
	Mày đay	Rất hiếm gặp	Ít gặp
Cơ xương khớp và mô liên kết	Đau khớp	Ít gặp	-
	Đau cơ	Ít gặp	-
	Co cơ	Ít gặp	Thường gặp
	Đau lưng	Ít gặp	-
	Sưng mắt cá chân	Thường gặp	
Thận và tiết niệu	Rối loạn tiểu tiện	Ít gặp	-
	Tiểu đêm	Ít gặp	-
	Tăng số lần đi tiểu	Ít gặp	-
	Suy thận	-	Ít gặp
	Suy thận cấp	-	Rất hiếm gặp
Hệ sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương dương	Ít gặp	Ít gặp
	Vú to đàn ông	Ít gặp	-
Các rối loạn chung và tại chỗ	Phù	Thường gặp	-
	Mệt mỏi	Thường gặp	-
	Đau ngực	Ít gặp	-
	Suy nhược	Ít gặp	Thường gặp
	Đau	Ít gặp	-
	Khó chịu	Ít gặp	-
Thông số xét nghiệm	Tăng cân	Ít gặp	-
	Giảm cân	Ít gặp	-
	Tăng enzym gan: ALT, AST (thường đi kèm với ứ mật)	Rất hiếm gặp	Hiếm gặp
	Tăng bilirubin máu	-	Hiếm gặp
	Tăng creatinine máu	-	Chưa rõ
	Tăng urea máu	-	Chưa rõ
	Giảm haemoglobin		Rất hiếm gặp
	Giảm haematocrit		Rất hiếm gặp

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì gốc để tránh ẩm và ánh sáng.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC

2 năm kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn ghi trên bao bì.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.

ul. ks. J. Poniatowskiego 5, 05-825 Grodzisk Mazowiecki, Poland

TÊN, ĐỊA CHỈ NƠI XUẤT XƯỞNG VÀ CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH THUỐC

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21., Budapest, 1103, Hungary

Ngày xem xét lại tờ hướng dẫn sử dụng: 29/05/2013

GEDEON RICHTER

SR; 2000; 4-20884; 1; 000000