

BOX FORMAT 046#01



TAMPER EVIDENT LABEL

TONS DIRECTS / SPOT COLOURS			
NOIR	PMS 186 C	PMS 341 C	PMS 3435 C

ILLUSTRATOR	
42 x 42 x 65	SI DTC (33)
Création 15/12/2014	COVERSYL PLUS 10mg/2.5mg ASIE

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu:.....05/09/2016.....

Film coated tablet 30

Perindopril arginine/indapamide

Film coated tablet

COVERSYL PLUS 10 mg / 2.5 mg

COVERSYL[®] PLUS 10mg/2.5mg

Film-coated tablets
Perindopril arginine/indapamide

Composition: One film coated tablet contains 6.79mg perindopril corresponding to 10mg perindopril arginine and 2.5mg indapamide.
On doctor prescription only
Box of a bottle of 30 film coated tablets
Oral use
Store below 30°C.
Indication, contra-indications, dosage & other information: See enclosed leaflet.
Read carefully the leaflet before use.
Keep out of the reach & sight of children

SDK: VN-
Les Laboratoires Servier
Nhà SX/Manufacturer:
Servier (Ireland) Industries Ltd.
Gorey Road - Arklow - Co.Wicklow - Ireland
DNNK:

Rx **COVERSYL[®] PLUS 10mg/2.5mg**

Viên nén bao phim
Perindopril arginine/indapamide

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa 6.79mg perindopril tương đương 10mg perindopril arginine và 2.5mg indapamide.
Hộp 1 lọ 30 viên nén bao phim
Dùng đường uống
Bảo quản dưới 30°C
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng
Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng
Đề xa tầm với của trẻ em

30 film-coated tablets

SERVIER

Rx **COVERSYL[®] PLUS 10mg/2.5mg**

Film-coated tablets
Perindopril arginine/indapamide

Số lô SX/ Batch:
NSX/ Mfg:
HD/ Exp:

LES LABORATOIRES SERVIER
50, Rue Carnot
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

<https://vnras.com/drug/>

LES LABORATOIRES SERVIER
50, Rue Carnot
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE



LAB FORMAT 105#00

TONS DIRECTS / SPOT COLOURS



NOIR



PMS 108 C



PMS 341 C



PMS 3435 C

ILLUSTRATOR CS5

43,5 X 87

Création

02/11/2009

Version

SI DTC

(33)

COVERSYL PLUS 10mg/2.5mg

ASE

T2	MON	T3	TUE	T4	WED	T5	THU	T6	FRI	T7	SAT	ON	SUN
COVERSYL PLUS 10mg/2.5mg													
Film-coated tablets Pantoprazol sodium / esomeprazole													
30 Film coated tablets													
Pharmaceutical Manufacturer Sandoz (France) Industrie S.A.S. Quint Road, Annecy - Côte d'Azur France													

Handwritten signature in blue ink.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG THUỐC
ĐỂ CÓ THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ.

Rx

Coversyl Plus 10mg/2,5mg

30 Viên nén bao phim

Perindopril arginine/ indapamid

Đọc kỹ toàn bộ bản hướng dẫn sử dụng này trước khi dùng thuốc.

- Giữ lại bản hướng dẫn này. Bạn còn cần đọc lại.
- Nếu bạn còn có thắc mắc gì, hãy hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.
- Thuốc này được kê đơn cho riêng bạn. Không được dùng cho người khác vì thuốc này có thể không tốt cho họ mặc dù những triệu chứng của bạn và của họ là hoàn toàn giống nhau.
- Nếu một tác dụng phụ trở nên nghiêm trọng, hoặc nếu bạn phát hiện thấy một tác dụng phụ không được đề cập đến trong bản hướng dẫn này, bạn hãy báo ngay cho bác sĩ hay dược sĩ của bạn.

THÀNH PHẦN

- **Hoạt chất:** Một viên nén bao phim chứa 10mg perindopril arginine (tương đương 6,79mg perindopril) và 2,5mg indapamid.
- **Tá dược:** lactose monohydrate, magie stearate (E 470B), maltodextrin, silica khan dạng keo (E 551), sodium starch glycolate (loại A), và glycerol (E 422), hypromellose (E 464), macrogol 6000, magie stearate (E 470B), titan dioxit (E 171).

TRÌNH BÀY

Coversyl Plus 10mg/2,5mg màu trắng, bao phim, dạng hình tròn. Một viên nén bao phim có chứa 10mg perindopril arginine và 2,5mg indapamid.

Một hộp có 1 lọ gồm 30 viên nén bao phim.

CHỈ ĐỊNH

Coversyl Plus 10mg/2,5mg là một thuốc chống tăng huyết áp và được dùng trong điều trị tăng huyết áp.

Thuốc này được chỉ định dùng như liệu pháp thay thế trong điều trị tăng huyết áp, ở bệnh nhân đã dùng đồng thời perindopril và indapamid với liều tương tự.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Liên quan tới perindopril:

- Dị ứng với perindopril hay bất cứ thuốc ức chế men chuyển nào khác
- Có tiền sử phù mạch (phù Quincke) khi dùng thuốc ức chế men chuyển (ÚCMC) trước đó
- Phù mạch do di truyền/tự phát
- Có thai trên 3 tháng

Liên quan đến indapamid:

- Dị ứng với indapamid hoặc bất cứ sulphonamid nào khác

- Bệnh não gan
- Suy gan nặng
- Giảm kali huyết
- Theo nguyên tắc chung, không khuyến cáo sử dụng đồng thời Coversyl Plus 10mg/2,5mg cùng với các thuốc chống loạn nhịp có thể gây ra xoắn đỉnh
- Đang cho con bú

Liên quan tới Coversyl Plus 10mg/2,5mg:

- Dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc
- Suy thận mức độ nặng và vừa (độ thanh thải creatinin dưới 60ml/phút)

Do còn thiếu kinh nghiệm điều trị, Coversyl Plus 10mg/2,5mg không nên dùng trên các đối tượng sau:

- Bệnh nhân thâm tích máu
- Bệnh nhân suy tim mất bù chưa được điều trị

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT VÀ LƯU Ý KHI SỬ DỤNG

Thận trọng đặc biệt

Thận trọng chung đối với perindopril và indapamid:

Lithi:

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

Liên quan tới perindopril:

Giảm bạch cầu trung tính/Giảm bạch cầu hạt:

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 sử dụng kết hợp những yếu tố này, đặc biệt nếu trước đó bệnh nhân đã có chức năng thận bị suy giảm. Một số bệnh nhân này đã có tiền triển thành nhiễm trùng 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 trùng (ví dụ đau họng, sốt).

Mẫn cảm/phù mạch

Phù mắt, 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 chế độ kiểm soát phù hợp nhằm đảm bảo ngăn ngừa những triệu chứng này trước khi loại trừ hoàn toàn ra khỏi bệnh nhân. Nếu hiện tượng sưng tấy chỉ giới hạn trên vùng mặt và môi, tình trạng này nói chung được giải quyết mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamine rất hiệu quả trong việc điều trị triệu chứng. 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 epinephrine 1:1000 (0.3ml tới 0.5ml) 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 mắt báo trước và nồng độ C-1 enterase ở mức bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng quy trình bao gồm chụp CT bụng, hoặc siêu âm hoặc khi phẫu thuật và các triệu chứng được cải thiện sau khi ngừng dùng thuốc ức chế 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.

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). 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 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 nghiêm trọng. 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.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, muối kali:

Thông thường không khuyến cáo sử dụng kết hợp perindopril và thuốc lợi tiểu giữ kali, muối kali.

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 indapamid:

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. 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 thiazid và các thuốc lợi tiểu có liên quan tới nhóm thiazid. 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 indapamid:

Suy thận:

Trong trường hợp suy thận nặng và vừa (độ thanh thải creatinin <60ml/phút), chống chỉ định dùng Coversyl Plus 10mg/2,5mg

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.

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 muối (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 indapamid không ngăn được sự khởi phát của tình trạng hạ kali huyết, đặc biệt ở bệnh nhân tiểu đường hoặc suy thận. Giống như đối với bất cứ 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 10mg/2,5mg đối với bệnh nhân có rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp lactose, kém dung nạp glucose – galactose, hoặc thiếu hụt Lapp lactase.

Liên quan tới perindopril:

Ho:

Ho khan đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển 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.

Trẻ em và trẻ vị thành niên:

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 ảnh hưởng chức năng thận (trong trường hợp có rối loạn tim mạch, mất nước và các chất điện giải,...)

Việc kích thích mạnh hệ thống renin-angiotensin-aldosteron đã được quan sát thấy, đặc biệt trong trường hợp mất nước và các chất điện giải đáng kể (do chế độ ăn kiêng khắt khe không có muối hoặc do điều trị lợi tiểu kéo dài), ở bệnh nhân có huyết áp lúc khởi trị thấp, hẹp động mạch thận, suy tim xung huyết hoặc bệnh gan mãn tính 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, cho thấy sự ảnh hưởng của 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 theo mức huyết áp của bệnh nhân, đặc biệt trong trường hợp mất nước và điện giải, nhằm tránh hạ huyết áp đột ngột.

Bệnh nhân mắc chứng xơ vữa động mạch:

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

Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận:

Điều trị tăng huyết áp do hẹp động mạch thận bằng cách nong mạch. Tuy nhiên, các 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.

Việc điều trị với Coversyl Plus 10mg/2,5mg không phù hợp với bệnh nhân có tiền sử hoặc nghi ngờ hẹp động mạch thận do việc điều trị cần tiến hành ở bệnh viện với liều thấp hơn liều Coversyl Plus 10mg/2,5mg.

Các nhóm nguy cơ khác

Ở bệnh nhân suy tim (độ IV) hoặc ở bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin (khuyến hướng tăng tự phát mức kali máu), điều trị bằng Coversyl Plus 10mg/2,5mg là không phù hợp do cần khởi đầu điều trị dưới sự giám sát chặt chẽ và giảm liều. Không nên dùng việc điều trị bằng thuốc ức chế beta ở bệnh nhân cao huyết áp kèm thiếu năng động mạch vành: các chất ức chế men chuyển nên bổ sung liệu trình điều trị bằng thuốc chẹn beta.

Bệnh nhân tiểu đường:

Trên bệnh nhân tiểu đường sử dụng các thuốc điều trị tiểu đường đường uống hoặc insulin, nên theo dõi chặt đường huyết trong tháng đầu khi điều trị với các 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 yếu tố nguy cơ làm tăng kali máu bao gồm suy thận, giảm chức năng thận, tuổi (>70 tuổi), tiểu đường, bệnh nhân có các biến cố đi kèm, đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), chế phẩm bổ sung kali và các muối thay thế có chứa kali; hoặc bệnh nhân các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh (ví dụ heparin). 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. 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 indapamid:

Cân bằng nước và điện giải:

Nồng độ muối:

Cần kiểm tra các thông số này trước khi bắt đầu điều trị, sau đó tiến hành kiểm tra thường kỳ. Tất cả các liệu pháp lợi tiểu đều có thể gây giảm nồng độ muối, từ đó gây ra các hậu quả nghiêm trọng. Giảm nồng độ muối có thể khởi đầu không có triệu chứng đặc biệt và do đó việc kiểm tra thường xuyên là đặc biệt quan trọng. Kiểm tra cần tiến hành thường xuyên hơn ở người già và bệnh nhân xơ gan.

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. Cần ngăn ngừa nguy cơ bắt đầu giảm nồng độ kali huyết ($<3.4 \text{ mmol/l}$) 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 huyết 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 huyết 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 huyết. Lần đo kali huyết đầu tiên nên tiến hành trong tuần đầu điều trị. Nếu nồng độ kali huyết thấp cần hiệu chỉnh.

Nồng độ canxi:

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

Đường máu:

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

Axit uric:

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

Chức năng thận và thuốc lợi tiểu:

Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid và liên quan đến nhóm thiazid chỉ phát huy toàn bộ hiệu quả khi chức năng thận bình thường hoặc chỉ suy thận nhẹ (nồng độ creatinin thấp hơn khoảng 25 mg/l , ví dụ $220 \mu\text{mol/l}$ 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 Cockcroft:

$$\text{Cl}_{\text{cr}} = (140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng} / 0.814 \times \text{nồng độ creatinin huyết tương}$$

Trong đó: Tuổi (năm)

Cân nặng (kg)

Nồng độ creatinin huyết tương (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 muối 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 chưa thành phần có thể gây kết quả dương tính với xét nghiệm doping.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Liên quan chung tới perindopril và indapamid:

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với:

Lithi:

Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với các thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ của lithi và làm gia tăng nguy cơ gây độc của lithi khi dùng cùng các thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng phối hợp perindopril và indapamid với lithi không được khuyến cáo, nhưng nếu cần thiết phải kết hợp, cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

Cần thận trọng đặc biệt khi sử dụng đồng thời với:

- Baclofen: Nguy cơ ảnh hưởng đến khả năng hạ huyết áp. Cần kiểm soát huyết áp và chức năng thận và khả năng đáp ứng liều của thuốc hạ huyết áp nếu cần thiết.
- Các thuốc chống viêm không steroid (bao gồm axit acetylsalicylic ở liều cao): Khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc chống viêm phi steroid (ví dụ acid acetylsalicylic ở liều chống viêm, các thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp của perindopril có thể bị giảm. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và các thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng nguy cơ giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp, tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trên bệnh nhân đã có giảm chức năng thận trước đó. Việc kết hợp thuốc nên được áp dụng thận trọng, đặc biệt trên bệnh nhân lớn tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước thích hợp và nên được theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị phối hợp và theo dõi định kỳ sau đó.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với:

- Các thuốc chống trầm cảm giống imipramine (nhóm chống trầm cảm ba vòng), thuốc an thần: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thể đứng (tác dụng phụ).
- Các thuốc corticosteroid, tetracosactid: Giảm tác dụng hạ huyết áp (do corticosteroid giữ muối và nước).
- Các thuốc hạ huyết áp khác: Sử dụng các thuốc hạ huyết áp khác cùng perindopril/indapamid có thể gây hạ huyết áp quá mức.

Liên quan tới perindopril:

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với:

- Các thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolacton, triamteren dùng đơn thành phần hoặc dạng kết hợp), bổ sung kali (dạng muối): Các thuốc ức chế men chuyển làm giảm tác dụng lợi tiểu dẫn đến mất kali. Các thuốc lợi tiểu giữ kali, ví dụ như spironolacton, triamteren hoặc amilorid, thực phẩm bổ sung kali, hoặc kali dạng muối có thể làm tăng đáng kể nồng độ kali huyết thanh (có thể gây tử vong). Nếu được chỉ định sử dụng đồng thời do được chứng minh hạ kali huyết, cần thận trọng và kiểm soát thường xuyên nồng độ kali huyết thanh và thông qua điện tâm đồ ECG.

Đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời với:

- Các thuốc chống đái tháo đường (insulin, các sulphonamid hạ đường huyết): Đã có báo cáo đối với captopril và enalapril. Việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, các thuốc sulphonamid) có thể làm tăng tác dụng hạ glucose máu của thuốc. Hiện tượng hạ đường huyết hiếm gặp (tăng dung nạp glucose gây giảm nhu cầu insulin).

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với:

- Allopurinol, cytostatic hoặc các thuốc hỗ trợ miễn dịch, các corticosteroid tổng hợp hoặc procainamid: Sử dụng đồng thời với các chất ức chế men chuyển có thể làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu.
- Thuốc gây mê: Các thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của một số thuốc gây mê.
- Thuốc lợi tiểu (nhóm thiazide hoặc lợi tiểu quai): Việc điều trị trước đó bằng liều cao thuốc lợi tiểu có thể dẫn tới giảm thể tích tuần hoàn và gây nguy cơ hạ huyết áp khi khởi trị với perindopril.
- Vàng: Các phản ứng nitritoid (triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và tụt huyết áp) đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân đang điều trị bằng muối vàng qua đường tiêm (natri aurothiomalat) và điều trị đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển trong đó có perindopril.

Liên quan tới indapamid:

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời với:

- Các thuốc có nguy cơ gây xoắn đỉnh: Do nguy cơ hạ kali huyết, indapamid nên dùng thận trọng khi kết hợp với các thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, hydroquinidin, disopyramid); thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol); một số thuốc an thần (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), benzamid (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrophenon (droperidol, haloperidol), các thuốc an thần khác (pimozid); các chất như bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vincamin tiêm tĩnh mạch, methadon, astemizol, terfenadin. Cần đề phòng nguy cơ hạ kali huyết và hiệu chỉnh nếu cần thiết: kiểm soát khoảng QT.
- Các thuốc hạ kali huyết: amphotericin B (đường tĩnh mạch), glucocorticoid và mineralcorticoid (dùng toàn thân), tetracosactid, thuốc xổ có tác dụng kích thích: Tăng nguy cơ hạ kali huyết (tác dụng phụ). Cần kiểm soát nồng độ kali huyết, và hiệu chỉnh liều nếu cần thiết: đặc biệt cần chú ý trong trường hợp điều trị với glycoside tim. Không nên dùng kèm thuốc xổ có tác dụng kích thích.

- Glycosid tim: Nồng độ kali huyết thấp làm tăng độc tính của glycosid tim. Cần kiểm soát nồng độ kali huyết và điện tâm đồ ECG, nếu cần nên xem xét lại việc điều trị.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời:

- Metformin: gây nhiễm acid lactic do có khả năng ảnh hưởng đến chức năng thận liên quan tới tác dụng lợi tiểu và đặc biệt đối với thuốc lợi tiểu quai. Không được sử dụng metformin khi nồng độ creatinin huyết thanh vượt quá 15mg/l (135 micromol/l) ở nam giới và 12mg/l (110 micromol/l) ở phụ nữ.
- Thuốc cản quang chứa iod: Trong trường hợp mất nước do dùng thuốc lợi tiểu, nguy cơ suy thận cấp tăng cao, đặc biệt khi dùng liều cao thuốc cản quang chứa iod. Cần tiến hành bù nước trước khi dùng thuốc chứa iod.
- Canxi (muối): Nguy cơ tăng canxi do giảm thải trừ canxi qua nước tiểu.
- Ciclosporin: Nguy cơ tăng creatinin mà không kèm sự thay đổi nào về nồng độ ciclosporin máu, ngay cả khi không mất muối và nước.

MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Với các tác động đã được chứng minh của từng thành phần thuốc trên phụ nữ có thai và cho con bú, không khuyến cáo sử dụng Coversyl Plus 10mg/2,5mg trong ba tháng đầu mang thai. Chống chỉ định dùng Coversyl Plus 10mg/2,5mg từ tháng thứ tư trở đi của giai đoạn mang thai. Chống chỉ định dùng Coversyl Plus 10mg/2,5mg 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 10mg/2,5mg.

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 sau 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 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 huyết).

Trường hợp phụ nữ mang thai từ sau tháng thứ ba 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 indapamid:

Việc sử dụng kéo dài thuốc lợi tiểu nhóm thiazid trên phụ nữ mang thai từ sau tháng thứ sáu của thai kỳ có thể làm giảm thể tích huyết tương của người mẹ cũng như cung ứng máu từ cung-nhau thai, điều này có thể gây ra chứng thiếu máu cục bộ tử cung – nhau thai và làm chậm sự phát triển của thai nhi. Ngoài ra, hiếm gặp trường hợp hạ đường huyết và giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh được báo cáo khi người mẹ sử dụng thuốc ở giai đoạn gần cuối thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Coversyl Plus 10mg/2,5mg là chống chỉ định 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 indapamid

Indapamid được bài tiết qua sữa mẹ. Indapamid liên quan chặt chẽ tới thuốc lợi tiểu nhóm thiazid. Nhóm thuốc này có khả năng làm giảm hoặc thậm chí ngừng việc tiết sữa nếu dùng trong giai đoạn cho con bú. Mẫn cảm với các thuốc là dẫn chất của sulfonamid, hạ kali máu và chứng vàng da nhân có thể xảy ra.

LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Liên quan đến perindopril, indapamid và Coversyl Plus 10mg/2,5mg:

Coversyl Plus 10mg/2,5mg hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc đều không ảnh hưởng đến sự tỉnh táo khi lái xe và vận hành máy móc, nhưng có một số phản ứng phụ liên quan đến hạ huyết áp có thể xảy ra ở một số bệnh nhân, đặc biệt ở giai đoạn đầu của quá trình điều trị hoặc khi kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác.

Trong trường hợp này khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Dùng đường uống

Dùng đơn liều một viên Coversyl Plus 10mg/2,5mg mỗi ngày, nên uống vào buổi sáng và trước ăn.

Người già

Ở người già, giá trị creatinin huyết tương cần được hiệu chỉnh theo tuổi, cân nặng và giới tính. 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

Chỉ định dùng thuốc trên bệnh nhân suy thận nặng và vừa (độ thanh thải creatinin dưới 60ml/phút).

Cần kết hợp việc tái khám thường xuyên và kiểm soát định kỳ nồng độ creatinin và kali.

Bệnh nhân suy gan

Chỉ định dùng thuốc với bệnh nhân suy gan nặng.

Ở bệnh nhân suy gan vừa, không cần hiệu chỉnh liều.

Trẻ em và trẻ vị thành niên

Không nên dùng Coversyl Plus 10mg/2,5mg trên trẻ em và trẻ vị thành niên do dữ liệu về hiệu quả và tính dung nạp perindopril ở dạng đơn lẻ hay kết hợp trên đối tượng này vẫn chưa được thiết lập.

QUÁ LIỀU

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất trong trường hợp quá liều là hạ huyết áp, đôi khi kèm theo 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.

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.

Perindoprilat là dạng hoạt động của perindopril cần được thẩm tách.

NẾU QUÊN UỐNG Coversyl Plus 10mg/2,5mg

Lưu ý rằng điều trị tăng huyết áp hàng ngày đều đặn sẽ hiệu quả hơn. Tuy nhiên nếu quên uống một liều thuốc COVERSIL PLUS 10mg/2,5mg, thì vẫn dùng liều tiếp theo đúng giờ qui định. Không tăng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.

NẾU NGỪNG UỐNG Coversyl Plus 10mg/2,5mg

Thông thường, việc điều trị tăng huyết áp kéo dài suốt đời, do đó nên thảo luận với bác sĩ trước khi quyết định ngưng dùng thuốc.

Nếu có thắc mắc về việc dùng thuốc này, hỏi thêm bác sĩ hay dược sĩ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Việc dùng perindopril sẽ ức chế trục renin-angiotensin-aldosterone và dẫn đến giảm lượng kali mất đi do indapamid. 6 phần trăm số bệnh nhân điều trị với Coversyl Plus 10mg/2,5mg bị hạ kali huyết (nồng độ kali <3,4mmol/l)

Những tác dụng bất lợi đã được quan sát trong quá trình điều trị và được xếp loại theo tần suất sau đây:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$); rất hiếm ($< 1/10,000$); chưa được biết đến (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Rất hiếm:

- Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu ưa bazơ/bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan huyết.
- Thiếu máu được báo cáo khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong một số trường hợp cụ thể (bệnh nhân ghép thận, bệnh nhân thẩm tách máu).

Rối loạn tâm thần:

Không phổ biến: Rối loạn giấc ngủ hoặc khí sắc

Rối loạn hệ thần kinh:

Phổ biến: Cảm giác khác thường, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt.

Rất hiếm: lú lẫn

Chưa được biết đến: bất tỉnh

Rối loạn thị giác:

Phổ biến: Rối loạn thị trường

Rối loạn tai và mê cung:

Phổ biến: ù tai

Rối loạn hệ mạch

Phổ biến: Hạ huyết áp, có thể là hạ huyết áp thể đứng hoặc không

Rối loạn tim

Rất hiếm: loạn nhịp tim bao gồm nhịp chậm xoang, nhịp nhanh trên thất, rung nhĩ, cơn đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim có thể xảy ra thứ phát trên bệnh nhân nguy cơ hạ huyết áp quá mức.

Chưa được biết đến: Xoắn đỉnh (có nguy cơ dẫn đến tử vong).

Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất

Phổ biến: Ho khan đã được báo cáo khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Tình trạng thường kéo dài và mất đi khi ngừng dùng thuốc. Cần xem xét nguyên nhân trong trường hợp này. Chứng khó thở.

Không phổ biến: Co thắt phế quản

Rất hiếm: Viêm phổi ưa eosin, viêm mũi.

Rối loạn hệ tiêu hóa:

Phổ biến: Táo bón, khô miệng, buồn nôn, nôn, đau bụng, rối loạn vị giác, khó tiêu, tiêu chảy.

Rất hiếm: viêm tụy

Rối loạn gan-mật

Rất hiếm: viêm gan có hủy tế bào gan hoặc ứ mật.

Chưa được biết đến: Trong trường hợp ảnh hưởng chức năng gan, có khả năng bị bệnh não do gan.

Rối loạn về da và mô dưới da

Phổ biến: Ban da, ngứa, phát ban dạng dát sần

Không phổ biến:

- Phù mắt, chi, môi, màng nhầy, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản, mày đay.
- Mẩn cảm chủ yếu trên da, ở những đối tượng bẩm sinh dị ứng và hen.
- Ban xuất huyết.
- Khả năng trầm trọng thêm ở bệnh nhân trước đó bị lupus ban đỏ hệ thống dạng xơ cứng lan tỏa.

Rất hiếm: Ban đỏ đa hình thái, hoại tử da do nhiễm độc, hội chứng Steven Johnson.

Một số trường hợp mẫn cảm với ánh sáng.

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

Phổ biến: Chuột rút.

Rối loạn thân và nước tiểu

Không phổ biến: suy thận

Rất hiếm: Suy thận cấp

Rối loạn cơ quan sinh sản và ngực:

Không phổ biến: Liệt dương

Rối loạn chung:

Phổ biến: Suy nhược cơ thể

Không phổ biến: Chảy mồ hôi.

Thông số:

Chưa được biết đến:

- Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ
- Tăng đường huyết và acid uric máu trong quá trình điều trị.
- Tăng men gan.
- Tăng nhệ ure và creatinin huyết tương, tình trạng này có thể đảo ngược khi dừng điều trị. Sự tăng này phổ biến hơn trên những bệnh nhân có hẹp động mạch thận, tăng huyết áp động mạch được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, bệnh nhân suy thận.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Hiếm gặp: Tăng canxi huyết

Chưa được biết đến:

- Mất kali với triệu chứng hạ kali huyết, đặc biệt nghiêm trọng trên một số nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao.
- Tăng nồng độ kali, thường thoáng qua.

- Hạ natri huyết kèm chứng giảm lưu lượng máu gây tình trạng mất nước và hạ huyết áp thể đứng.

TÍNH CHẤT DƯỢC LÝ HỌC

Nhóm được điều trị học: perindopril và lợi tiểu. Mã ATC: C09BA04

Coversyl Plus 10mg/2,5mg là sự phối hợp giữa muối perindopril arginine (một chất ức chế men chuyển) với indapamid (một thuốc lợi niệu nhóm chlorosulphamoyl).

Những tính chất dược lý học 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 dược lý học của tác dụng

Liên quan đến perindopril

Perindopril là chất ức chế men chuyển, men chuyển hóa angiotensin I thành angiotensine II (một chất co mạch); thêm vào đó, enzym này còn kích thích tiết ra aldosterone từ vỏ tuyến thượng thận và kích thích sự thoái biến bradykinin (một chất gây giãn mạch) thành một heptapeptid không có hoạt tính.

Điều đó dẫn đến:

- giảm tiết ra aldosterone.
- tăng hoạt tính của renin huyết tương, vì aldosterone không còn thể hiện được tác dụng phản hồi (feedback) âm tính.
- giảm sức cản của toàn bộ mạch máu ngoại vi, ưu tiên tác dụng trên hệ mạch nền ở các cơ và ở thận, không kèm theo ứ muối và nước, không kèm theo phản xạ tăng nhịp trong trường hợp dùng thuốc lâu dài.

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 mà tim phải thực hiện:

- Do tác dụng gây giãn tĩnh mạch, có thể do những thay đổi trong chuyển hoá prostaglandin: kết quả là giảm tiền tải.
- Làm giảm sức cản của hệ mạch máu ngoại vi: kết quả là giảm hậu gánh.

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

- Có sự giảm áp lực đổ đầy máu vào thất trái và phải;
- Có sự giảm sức cản của toàn bộ hệ mạch máu ngoại vi;
- Có sự tăng hiệu suất của tim và cải thiện chỉ số tim;
- Có sự tăng lưu lượng máu trong cơ.

Các kết quả trong các thử nghiệm vận động cũng được cải thiện.

Liên quan đến indapamid:

Indapamid là một chất dẫn xuất từ sulfonamid, có một vòng indol, và có liên quan về mặt dược lý học với nhóm thuốc lợi tiểu thiazid. Indapamid ức chế sự tái hấp thu natri ở vỏ thận, có tác

dùng tăng bài tiết natri và chlorid và ở mức thấp hơn, làm tăng bài tiết kali và magesi, do đó làm tăng lượng nước tiểu.

Indapamid làm giảm đáp ứng của các chất gây co mạch khác nhau, làm tăng khả năng co giãn động mạch, giảm sức cản mạch máu (mạch hệ thống và tiểu động mạch), tăng sản xuất prostacyclin, và kích thích tác dụng giãn mạch của bradykinin. Ngoài ra, indapamid cung cấp cho dạng phối hợp tác dụng tích cực trên chức năng nội mạch và tác động chống oxy hóa.

Dữ liệu thu được trên bệnh nhân tăng huyết áp cho thấy indapamid mang đến tác dụng giãn mạch, góp phần gây ra tác dụng hạ huyết áp của thuốc này. Indapamid điều chỉnh lại phản ứng noradrenalin mạnh bất thường ở bệnh nhân tăng huyết áp và làm giảm kháng lực ngoại biên. Indapamid là phân tử thân dầu mạnh có thể tích lũy trong màng tế bào cơ trơn mạch máu, giảm vận chuyển canxi qua màng tế bào vào trong tế bào và gây tác dụng giãn mạch. Do đó, tác dụng hạ huyết áp kéo dài của indapamid có thể liên quan phần nào đến tác dụng tương tự chất chặn kênh canxi.

Các đặc điểm của tác dụng chống tăng huyết áp

Liên quan tới Coversyl Plus 10mg/2,5mg

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, không phụ thuộc vào tuổi, Coversyl Plus 10mg/2,5mg thể hiện tác dụng chống tăng huyết áp tâm trương và tâm thu, ở tư thế nằm ngửa hoặc tư thế đứng. PICXEL, một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, dựa trên siêu âm tim để đánh giá hiệu quả của sự phối hợp perindopril/ indapamid trong việc làm giảm phì đại thất trái (LVH) so với enalapril đơn trị liệu.

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) $> 120\text{g/m}^2$ ở bệnh nhân nam và $> 100\text{g/m}^2$ ở bệnh nhân nữ, sẽ được chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm điều trị trong vòng 1 năm: hoặc dùng phối hợp perindopril terbutylamine 2mg (tương đương 2,5 mg perindopril arginine)/indapamid 0,625mg 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 terbutylamine 8mg (tương đương 10mg perindopril arginine) và indapamid 2,5mg hoặc enalapril 40mg một lần dùng trong ngày. Chỉ có 34% các bệnh nhân điều trị ở liều perindopril terbutylamine 2mg (tương đương với 2,5mg perindopril arginine)/indapamid 0,625mg (so với 20% bệnh nhân duy trì liều điều trị enalapril 10mg).

Vào cuối giai đoạn điều trị, chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) giảm nhiều hơn đáng kể ở nhóm dùng perindopril/indapamid ($-10,1\text{ g/m}^2$) so với nhóm dùng enalapril ($-1,1\text{ g/m}^2$) trên tổng số bệnh nhân được phân ngẫu nhiên hoá. Sự khác biệt về chỉ số khối cơ thất trái giữa 2 nhóm là $-8,3\text{ g/m}^2$ (CI 95% ($-11,5$; $-5,0$), $p<0,0001$).

Hiệu quả giảm khối cơ thất trái được cải thiện tốt hơn với liều perindopril terbutylamin 8mg (tương đương với 10 mg perindopril arginine) /indapamid 2,5 mg.

Đánh giá về huyết áp, sự khác biệt giữa hai nhóm được phân ngẫu nhiên, là $-5,8\text{mmHg}$ (CI 95% ($-7,9$; $-3,7$), $p<0,0001$) với huyết áp tâm thu và $-2,3\text{mmHg}$ (CI 95% ($-3,6$; $-0,9$), $p=0,0004$) với huyết áp tâm trương, trong đó nhóm dùng perindopril/indapamid có được lợi thế kiểm soát tốt hơn.

Liên quan tới perindopril

Perindopril có tác dụng trên tất cả các mức độ 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 là cực đại trong vòng 4 đến 6 giờ và kéo dài trong 24 giờ.

Tác dụng phong bế men chuyển sau 24 giờ ở mức cao, tới khoảng 80%.

Ở những bệnh nhân có đáp ứng với thuốc, huyết áp đạt tới tình trạng ổn định sau khoảng 1 tháng và không có miễn dịch nhanh.

Việc ngừng dùng thuốc không gây tác dụng hồi ứng trên huyết áp.

Perindopril có tính chất giãn mạch, phục hồi lại tính đàn hồi của động mạch, có tác dụng sửa chữa các biến đổi về mô học ở các động mạch tạo lực cản và làm giảm sự phì đại thất trái.

Khi cần, sự kết hợp với một thuốc lợi tiểu dẫn đến tác dụng hiệp đồng cộng.

Việc kết hợp một thuốc ức chế men chuyển với thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm nguy cơ hạ kali do thiazide tạo ra khi dùng riêng.

Liên quan tới indapamid

Indapamid, dùng theo đơn trị liệu có tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài trong 24 giờ. Tác dụng này xuất hiện ở liều dùng mà tác dụng lợi niệu là thấp nhất.

Tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc tỷ lệ với mức độ cải thiện chức năng của động mạch và mức độ giảm sức cản của các hệ mạch máu ngoại vi.

Indapamid làm giảm mức độ phì đại thất trái.

Khi dùng một thuốc lợi tiểu thiazid và thuốc lợi tiểu có liên quan đến thiazide vượt quá liều quy định, thì tác dụng chống tăng huyết áp trên biểu đồ duy trì mức bình nguyên (giá trị không tăng thêm) trong khi các tác dụng có hại lại tăng. Do đó nếu liệu pháp không có hiệu quả, thì không được tăng liều.

Ngoài ra, việc dùng indapamid ngắn hạn, trung hạn và dài ngày trên bệnh nhân tăng huyết áp đã được chứng minh:

- Không có tác dụng trên chuyển hoá lipid (triglyceride, LDL-Cholesterol và HDL-cholesterol)
- Không có tác dụng trên chuyển hoá hydrat carbon, cả trong trường hợp bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường.

TÍNH CHẤT DƯỢC ĐỘNG HỌC

Liên quan tới Coversyl Plus 10mg/2,5mg

Việc dùng đồng thời perindopril với indapamid không làm thay đổi tính chất dược động học của từng chất riêng lẻ.

Liên quan tới perindopril

Sau khi dùng theo đường uống, sự hấp thu 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.

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.

Việc ăn thức ăn cùng với uống thuốc 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.

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

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

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.

Sự đào thải perindoprilat giảm ở người có tuổi, và cả ở những bệnh nhân suy tim hay 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 creatinin).

Độ thanh thải perindoprilat qua thẩm tách là 70ml/phút.

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 indapamid

Indapamid hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ống tiêu hóa.

Ở người, nồng độ cực đại trong huyết tương đạt được trong khoảng một giờ sau khi dùng thuốc theo đường uống. Tỷ lệ liên kết với protein của huyết tương bằng 79%.

Thời gian bán thải là vào khoảng 14 đến 24 giờ (trung bình 18 giờ). Dùng liên tiếp nhiều lần không gây tích lũy. Chủ yếu được đào thải qua nước tiểu (70% liều dùng) và qua phân (22%) dưới dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính.

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

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Để xa tầm với và tầm nhìn của trẻ em.

Không dùng Coversyl Plus 10mg/2,5mg đã quá hạn. Hạn dùng của thuốc được in trên hộp thuốc và lọ thuốc.

Đậy kín lọ thuốc để tránh ẩm.

Điều kiện bảo quản: dưới 30°C.

Không nên vứt thuốc qua đường nước thải hoặc rác sinh hoạt. Hãy hỏi ý kiến dược sĩ nên vứt thuốc như thế nào nếu không còn sử dụng nữa. Biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

HẠN DÙNG: 5 năm kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH TIÊU CHUẨN: của nhà sản xuất.

Chủ sở hữu giấy phép và nhà sản xuất

Chủ sở hữu giấy phép

Les Laboratoires Servier – France/Pháp

Nhà sản xuất

Servier (Ireland) Industrie Ltd

Gorey Road – Arklow – Co.Wicklow



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

Ireland (Ailen)

Website address: www.servier.vn



LES LABORATOIRES SERVIER
50, Rue Carnot
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE