

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Hướng dẫn sử dụng thuốc



1. Tên thuốc

Periloz 4 mg

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

3. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất: 4 mg perindopril erbumin tương ứng với 3,338 mg perindopril.

Thành phần tá dược: hydroxypropyl betadex, cellulose vi tinh thể, cellulose silic hóa vi tinh thể, kali polacrillin, silicon dioxyd, colloidal silica khan, magnesi stearat.

4. Dạng bào chế

Viên nén

Viên nén màu trắng, tròn, hai mặt lõm, có vết khắc trên một mặt và khắc chìm số 4 ở mặt còn lại. Có thể bẻ đôi viên thuốc.

5. Chỉ định

- Tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp.

- Suy tim

Điều trị suy tim có triệu chứng

- Bệnh động mạch vành ổn định

Giảm nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch trên bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và/hoặc tái thông mạch máu.

6. Liều dùng và cách dùng

Perindopril được khuyến cáo sử dụng một lần mỗi ngày vào buổi sáng trước khi ăn cùng với một lượng chất lỏng thích hợp (ví dụ: nước).

Liều dùng

Liều nên được điều chỉnh trên từng cá thể dựa vào tình trạng của bệnh nhân (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc) và đáp ứng hạ huyết áp.

Tăng huyết áp

Perindopril erbumin có thể được sử dụng đơn trị hoặc phối hợp với các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 4 mg một lần mỗi ngày vào buổi sáng.

Các bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron hoạt động mạnh (đặc biệt bệnh nhân tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận, suy giảm thể tích và/hoặc muối, bệnh tim mất bù hoặc tăng huyết áp nặng) có thể gặp tình trạng hạ huyết áp quá mức sau liều đầu tiên. Khuyến cáo dùng liều khởi đầu 2 mg trên các bệnh nhân này và cần giám sát y khoa chặt chẽ trong giai đoạn đầu dùng thuốc.

Liều dùng có thể tăng đến 8 mg một lần mỗi ngày sau một tháng điều trị.

Có thể xuất hiện tụt huyết áp có triệu chứng sau khi bắt đầu điều trị bằng perindopril erbumin;

biến cố này thường gặp hơn trên các bệnh nhân sử dụng thuốc này đồng thời với thuốc lợi tiểu. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu do các bệnh nhân này có thể bị suy giảm thể tích và/hoặc muối. Nếu có thể, cần ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu từ 2 đến 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng perindopril erbumin (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Trong trường hợp bệnh nhân tăng huyết áp không thể ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu, liều khởi đầu khuyến cáo của perindopril là 2 mg. Cần giám sát chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh. Điều chỉnh liều tiếp theo của perindopril erbumin theo đáp ứng hạ huyết áp. Nếu cần, có thể tái sử dụng thuốc lợi tiểu.

Trên bệnh nhân cao tuổi, cần khởi đầu với liều 2 mg, sau đó có thể tăng lên đến 4 mg sau một tháng và tăng đến 8 mg nếu cần, tùy thuộc vào chức năng thận của bệnh nhân (xem bảng dưới đây).

Suy tim có triệu chứng

Liều khởi đầu khuyến cáo của perindopril erbumin (thường sử dụng phối hợp với một thuốc lợi tiểu không giữ kali và/hoặc digoxin và/hoặc thuốc chẹn beta) là 2 mg, uống vào buổi sáng và cần có sự giám sát y khoa chặt chẽ. Liều có thể tăng thêm 2 mg sau tối thiểu 2 tuần để được liều 4 mg một lần mỗi ngày nếu bệnh nhân có khả năng dung nạp. Cần điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng lâm sàng của mỗi bệnh nhân.

Trên các bệnh nhân suy tim nặng và các bệnh nhân được xem là có nguy cơ cao (bệnh nhân suy giảm chức năng thận và có xu hướng mất cân bằng điện giải, bệnh nhân được sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu và/hoặc các thuốc giãn mạch), cần giám sát chặt chẽ khi bắt đầu sử dụng thuốc (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các bệnh nhân có nguy cơ cao xuất hiện tụt huyết áp có triệu chứng, ví dụ các bệnh nhân bị thiếu muối kèm hoặc không kèm hạ natri máu, bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn hoặc bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu mạnh, cần được điều trị những rối loạn này (nếu có thể) trước khi sử dụng perindopril erbumin. Cần giám sát chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh trước và trong khi điều trị bằng perindopril erbumin (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh động mạch vành ổn định

Liều khởi đầu khuyến cáo của perindopril là 4 mg một lần mỗi ngày trong hai tuần, sau đó tăng lên đến 8 mg một lần mỗi ngày tùy theo chức năng thận và với điều kiện là bệnh nhân phải dung nạp tốt với liều 4 mg.

Bệnh nhân cao tuổi cần sử dụng liều 2 mg một lần mỗi ngày trong một tuần, sau đó tăng lên đến 4 mg một lần mỗi ngày trong tuần tiếp theo, trước khi tăng liều lên đến 8 mg một lần mỗi ngày tùy theo chức năng thận (xem mục “Điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận”). Chỉ nên tăng liều khi bệnh nhân có khả năng dung nạp tốt với mức liều thấp hơn trước đó.

Bệnh nhân suy thận:

Liều dùng của thuốc trên bệnh nhân suy thận cần được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin như sau:

Bảng 1: Điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyến cáo
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg mỗi ngày
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg mỗi ngày
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg cách hai ngày một lần
Bệnh nhân lọc máu*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg vào ngày lọc máu

* Độ thanh thải khi lọc máu của perindoprilat là 70 ml/phút. Trên các bệnh nhân lọc máu, cần sử dụng thuốc sau khi lọc máu.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Các đặc tính dược động học).

Quản thể bệnh nhi:

Tính an toàn và hiệu quả của perindopril erbumin trên trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần Các đặc tính dược lực học nhưng không có khuyến cáo nào về liều lượng. Vì vậy, việc sử dụng thuốc ở trẻ em và thiếu niên không được khuyến cáo.

Cách dùng

Sử dụng đường uống.

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

7. Chống chỉ định

- Mẫn cảm với perindopril hay bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc với các thuốc ức chế men chuyển.
- Có tiền sử phù mạch khi điều trị với thuốc ức chế men chuyển.
- Phù mạch vô căn hay di truyền
- Phụ nữ có thai ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ
- Sử dụng đồng thời perindopril với thuốc chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$)
- Sử dụng đồng thời với sacubitril/ valsartan. Perindopril không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều sacubitril/ valsartan cuối cùng.
- Điều trị bằng lọc máu ngoài cơ thể dẫn đến tiếp xúc của máu với bề mặt tích điện âm.
- Hẹp động mạch thận hai bên đáng kể hoặc hẹp động mạch thận phía bên thận duy nhất còn chức năng.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Bệnh động mạch vành ổn định

Nếu xuất hiện cơn đau thắt ngực không ổn định (nghiêm trọng hay không nghiêm trọng) trong tháng điều trị đầu tiên, cần đánh giá kỹ lợi ích/ nguy cơ trước khi tiếp tục sử dụng perindopril.

Tụt huyết áp

Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây tụt huyết áp. Tụt huyết áp có triệu chứng hiếm khi xuất hiện trên bệnh nhân tăng huyết áp chưa có biến chứng nhưng xuất hiện với tỷ lệ cao hơn trên bệnh nhân suy giảm thể tích tuần hoàn do sử dụng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn ít muối, lọc máu, tiêu chảy, nôn... hoặc trên bệnh nhân tăng huyết áp nặng phụ thuộc renin (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc và Tác dụng không mong muốn).

Trên các bệnh nhân suy tim có triệu chứng kèm hoặc không kèm suy thận, tụt huyết áp có triệu chứng đã được ghi nhận. Biến cố này thường xuất hiện trên các bệnh nhân có mức độ suy tim nặng hơn, thể hiện qua việc sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai, hạ natri máu hoặc suy giảm chức năng thận. Trên các bệnh nhân có nguy cơ cao xuất hiện tụt huyết áp có triệu chứng, giai đoạn bắt đầu điều trị và việc điều chỉnh liều cần được giám sát chặt chẽ (xem mục Liều lượng và cách dùng và Tác dụng không mong muốn). Lưu ý này cũng áp dụng cho các bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch não thiếu máu cục bộ do huyết áp hạ quá mức trên các bệnh nhân này có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu xuất hiện tụt huyết áp, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nếu cần thiết, tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9 %). Phản ứng tụt huyết áp thoáng qua không phải là một chống chỉ định tiếp tục sử dụng thuốc, việc sử dụng liều tiếp theo thường không gặp trở ngại nếu huyết áp tăng lên sau khi truyền dịch. Trên các bệnh nhân suy tim sung huyết có huyết áp bình thường hoặc thấp, perindopril có thể làm giảm huyết áp toàn thân. Tác dụng này đã được dự đoán và thường không phải là nguyên nhân dẫn đến việc phải ngừng sử dụng

thuốc. Nếu tụt huyết áp trở thành có triệu chứng, có thể cần giảm liều hoặc ngừng sử dụng perindopril.

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

Tương tự các thuốc ức chế men chuyển khác, cần thận trọng khi sử dụng perindopril trên các bệnh nhân bị hẹp van hai lá và tắc nghẽn dòng máu ra của thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo sử dụng phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (thuốc ức chế ACE), thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren. Nếu liệu pháp phong bế kép được xem là tuyệt đối cần thiết thì điều này chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Suy thận

Đối với bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút), cần điều chỉnh liều khởi đầu của perindopril theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân (xem mục Liều lượng và cách dùng), sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Cần thường xuyên giám sát nồng độ kali và creatinin trong khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân này (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Trên các bệnh nhân suy tim có triệu chứng, tụt huyết áp sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển có thể gây suy giảm thêm chức năng thận. Suy thận cấp, thường có khả năng hồi phục, đã được ghi nhận trong trường hợp này.

Trên các bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đối với thận duy nhất được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, đã ghi nhận tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường có khả năng phục hồi sau khi ngừng thuốc. Bất thường này đặc biệt hay gặp trên bệnh nhân suy thận. Nếu bệnh nhân tăng huyết áp do động mạch thận nguy cơ tụt huyết áp nặng và suy thận sẽ tăng lên. Đối với các bệnh nhân này, cần bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ, khởi đầu bằng liều thấp, sau đó điều chỉnh liều một cách thận trọng. Do sử dụng thuốc lợi tiểu cũng là một yếu tố thúc đẩy các biến cố kể trên, cần ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu và giám sát chặt chẽ chức năng thận trong tuần đầu tiên sử dụng perindopril.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp không có tiền sử bệnh mạch thận rõ ràng đã xuất hiện tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường ở mức độ nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi perindopril được sử dụng đồng thời với một thuốc lợi tiểu. Biến cố này thường xuất hiện nhiều hơn trên bệnh nhân có tiền sử suy thận. Có thể cần phải giảm liều và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/hoặc perindopril.

Bệnh nhân lọc máu

Các phản ứng dạng phản vệ đã được ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển khi đang được lọc máu bằng màng lọc thông lượng cao (*high flux membranes*). Trên các bệnh nhân này, cần cân nhắc sử dụng một màng lọc khác hoặc sử dụng một nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Ghép thận

Chưa có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng perindopril trên các bệnh nhân được ghép thận trước đó.

Tăng huyết áp do mạch thận

Có nguy cơ tụt huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận phía bên thận duy nhất còn chức năng được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (xem mục Chống chỉ định). Điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể là một yếu tố tăng nặng. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với những thay đổi nhỏ trong creatinin huyết thanh thậm chí ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên.

Tăng mẫn cảm/ phù mạch

Phù mạch vùng mặt, chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển bao gồm perindopril (xem mục Tác dụng không mong muốn). Biện cố này có thể xuất hiện tại bất kì thời điểm nào trong quá trình điều trị. Khi biến cố này xuất hiện, cần ngừng sử dụng perindopril ngay và có biện pháp giám sát bệnh nhân thích hợp cho đến khi các triệu chứng hồi phục hoàn toàn. Trong các trường hợp mà phù chỉ giới hạn ở vùng mặt và môi, nhìn chung các triệu chứng có thể tự hồi phục không cần điều trị, mặc dù các kháng histamin cũng hữu ích trong việc làm giảm triệu chứng.

Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể dẫn đến tử vong. Do phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở, điều trị cấp cứu cần được áp dụng ngay. Điều trị này có thể bao gồm sử dụng adrenalin và/hoặc duy trì thông khí. Cần giám sát bệnh nhân cho đến khi các triệu chứng đã hồi phục hoàn toàn và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Nguy cơ phù mạch khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển tăng lên trên các bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến thuốc ức chế men chuyển (xem mục Chống chỉ định).

Phù mạch đường ruột đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Các bệnh nhân này có biểu hiện đau bụng (kèm hoặc không kèm nôn hoặc buồn nôn); trong một số trường hợp, bệnh nhân không có phù mạch ở mặt trước đó và nồng độ esterase C-1 nằm trong giới hạn bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng các biện pháp thăm dò bao gồm CT ổ bụng hoặc siêu âm hoặc thông qua thăm khám và các triệu chứng hồi phục sau khi ngừng thuốc ức chế men chuyển. Các bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế men chuyển có biểu hiện đau bụng cần được chẩn đoán phân biệt với phù mạch đường ruột.

Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với sacubitril/ valsartan bị chống chỉ định do tăng nguy cơ phù mạch. Điều trị bằng sacubitril/ valsartan không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều perindopril cuối cùng. Điều trị bằng perindopril không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều sacubitril/ valsartan cuối cùng.

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể dẫn đến tăng nguy cơ phù mạch (như phù nề đường thở hoặc lưỡi, kèm theo hoặc không kèm theo suy hô hấp)

Phản ứng dạng phản vệ trong khi tách loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL apheresis)

Hiếm gặp phản ứng dạng phản vệ đe dọa tính mạng trên các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong khi đang tách loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL apheresis) bằng dextran sulphat. Có thể tránh các phản ứng này bằng cách tạm thời ngừng sử dụng thuốc ức chế men chuyển trước khi tiến hành tách loại.

Phản ứng dạng phản vệ trong khi đang điều trị chống mẫn cảm

Các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong khi đang điều trị chống mẫn cảm (ví dụ, nọc độc của côn trùng cánh màng) đã gặp các phản ứng dạng phản vệ. Trong một số trường hợp tương tự, có thể tránh các phản ứng này bằng cách tạm ngừng thuốc ức chế men chuyển, tuy nhiên, các phản ứng này tái xuất hiện khi vô ý lặp lại tình huống trên.

Suy gan

Trong một số trường hợp hiếm gặp, các thuốc ức chế men chuyển có liên quan đến một hội chứng với biểu hiện ban đầu là vàng da ứ mật, sau đó tiến triển thành hoại tử gan kịch phát và đôi khi dẫn đến tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa rõ ràng. Các bệnh nhân gặp triệu chứng vàng da hoặc tăng đáng kể enzym gan trong khi đang sử dụng thuốc ức chế men chuyển cần được ngừng sử dụng thuốc và có biện pháp giám sát y khoa thích hợp.

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 ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xuất hiện trên các bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố nguy cơ kèm theo. Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng perindopril trên các bệnh nhân mắc bệnh lý collagen của mạch máu, đang sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch, đang sử dụng allopurinol hoặc procainamid, hoặc có đồng thời hai hay nhiều yếu tố nguy cơ kể trên, đặc biệt khi bệnh nhân có tiền sử suy giảm chức năng thận. Một số bệnh nhân dẫn đến tình trạng nhiễm khuẩn nặng trong đó có một vài trường hợp không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh mạnh. Nếu perindopril được sử dụng trên các bệnh nhân này, cần định kỳ giám sát công thức bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân phát hiện bất kì dấu hiệu nhiễm trùng nào (như đau họng, sốt).

Chứng tụt

Tỷ lệ phù mạch do thuốc ức chế men chuyển trên nhóm bệnh nhân da đen cao hơn so với các nhóm bệnh nhân khác. Tương tự các thuốc ức chế men chuyển khác, tác dụng hạ huyết áp của perindopril trên nhóm bệnh nhân da đen có thể kém hơn so với các nhóm bệnh nhân khác, có thể do tỷ lệ lưu hành cao của tình trạng renin thấp trên nhóm bệnh nhân da đen bị tăng huyết áp.

Ho

Ho đã được ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Đặc điểm của ho trong những trường hợp này là ho khan, dai dẳng và tự hồi phục sau khi ngừng thuốc. Ho do thuốc ức chế men chuyển cần được lưu ý khi chẩn đoán phân biệt của ho.

Phẫu thuật/ gây mê

Trên các bệnh nhân đang trải qua đại phẫu hoặc đang được gây mê bằng thuốc gây tụt huyết áp, perindopril có thể ức chế sự hình thành angiotensin II thứ phát sau phản xạ phóng thích renin bù trừ. Cần ngừng sử dụng thuốc này trước khi phẫu thuật một ngày. Nếu xuất hiện tụt huyết áp và phản ứng này được xem là do cơ chế nói trên, có thể xử trí bằng cách bồi hoàn thể tích.

Tăng kali máu

Tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển bao gồm perindopril.

Các yếu tố nguy cơ thúc đẩy tăng kali máu bao gồm những yếu tố nguy cơ gây suy thận, làm xấu đi chức năng thận, tuổi (trên 70 tuổi), đái tháo đường, các biến cố gian phát bao gồm mất nước, suy tim mất bù cấp, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ, spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), chế phẩm bổ sung kali hoặc thể phẩm muối chứa kali; hoặc sử dụng các thuốc khác liên quan đến tăng kali huyết tương (như heparin, co-trimoxazol được biết đến như trimethoprim/ sulfamethoxazol).

Sử dụng các chế phẩm bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc thể phẩm muối chứa kali có thể dẫn đến tăng đáng kể nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Tăng kali máu có thể gây loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi có thể dẫn đến tử vong. Nếu việc sử dụng đồng thời các tác nhân kể trên được xem là cần thiết, cần sử dụng các tác nhân này một cách thận trọng và thường xuyên giám sát nồng độ kali huyết thanh (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Bệnh nhân đái tháo đường

Trên các bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng các thuốc chống đái tháo đường dạng uống hoặc insulin, cần giám sát chặt chẽ đường huyết trong tháng đầu tiên sử dụng thuốc ức chế men chuyển (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Lithi

Nhìn chung, không khuyến cáo sử dụng đồng thời lithi và perindopril (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Thuốc gây giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc thể phẩm muối chứa kali

Nhìn chung, không khuyến cáo sử dụng đồng thời perindopril và các thuốc gây giữ kali, chế phẩm bổ sung kali và thể phẩm muối chứa kali (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc)

Bệnh cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân mắc chứng cường aldosteron nguyên phát thường sẽ không đáp ứng với thuốc chống tăng huyết áp thông qua sự ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do đó, việc sử dụng sản phẩm này không được khuyến cáo.

Phụ nữ có thai

Không nên bắt đầu dùng thuốc ức chế ACE trong khi mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế ACE được xem là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên được đổi sang các phương pháp điều trị tăng huyết áp thay thế có hồ sơ an toàn đã được xác định để sử dụng trong thai kỳ. Khi chẩn đoán có thai, phải ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu điều trị thay thế.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kì mang thai

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ. Bằng chứng về dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ một sự tăng nhỏ về nguy cơ. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế ACE được xem là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên được đổi sang các phương pháp điều trị tăng huyết áp thay thế có hồ sơ an toàn đã được xác định để sử dụng trong thai kỳ. Khi chẩn đoán có thai, phải ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Phơi nhiễm thuốc ức chế ACE trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ đã được biết là gây độc cho phôi người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và độc tính đối với trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu phơi nhiễm thuốc ức chế ACE đã xảy ra từ 3 tháng giữa của thai kỳ, khuyến cáo nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc ức chế ACE nên được theo dõi chặt chẽ về hạ huyết áp.

Thời kì cho con bú

Do chưa có thông tin về việc sử dụng perindopril trong thời kì cho con bú, không khuyến cáo sử dụng thuốc này và nên thay thế bằng các thuốc khác với dữ liệu về độ an toàn đã được thiết lập đầy đủ hơn, đặc biệt khi đang nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non bằng sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

Thuốc này không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Perindopril không có ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng vận hành và sử dụng máy móc, tuy nhiên các phản ứng cá biệt liên quan đến huyết áp thấp có thể xuất hiện ở một số bệnh nhân, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị hoặc sử dụng phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Do đó, thuốc có thể gây suy giảm khả năng vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy rằng phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn về các biến cố bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng một thuốc tác dụng lên hệ renin-angiotensin-aldosterone.

Các thuốc liên quan đến tăng kali máu

Một số thuốc hoặc nhóm trị liệu có thể thúc đẩy sự xuất hiện của tăng kali máu: aliskiren, muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin, NSAID, heparin, thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim. Sử dụng phối hợp các thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali máu.

Co-trimoxazol (trimethoprim/ sulfamethoxazol)

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc đồng thời với co-trimoxazol (trimethoprim/ sulfamethoxazol) có thể tăng nguy cơ tăng kali huyết (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

Chống chỉ định sử dụng đồng thời

Aliskiren

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

Điều trị bằng lọc máu ngoài cơ thể

Các phương pháp điều trị bằng lọc máu ngoài cơ thể dẫn đến tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm như thẩm phân hoặc lọc máu với màng lọc thông lượng cao (ví dụ như màng polyacrylonitril) và tách loại lipoprotein tỷ trọng thấp với dextran sulphat do tăng nguy cơ phản ứng dạng phản vệ nghiêm trọng. Nếu điều trị như vậy là bắt buộc, nên xem xét sử dụng một loại màng lọc khác hoặc một nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Sacubitril/ valsartan

Chống chỉ định sử dụng đồng thời perindopril với sacubitril/ valsartan do ức chế đồng thời neprilysin và ACE có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu sử dụng sacubitril/ valsartan cho đến 36 giờ sau khi dùng liều điều trị perindopril cuối cùng. Điều trị bằng perindopril không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/ valsartan.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời:

Aliskiren

Ở những bệnh nhân khác ngoài bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc suy thận, có nguy cơ tăng kali máu, chức năng thận xấu đi và tăng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong.

Điều trị đồng thời với thuốc ức chế ACE và thuốc chặn thụ thể angiotensin

Đã có báo cáo trong y văn rằng ở những bệnh nhân bị bệnh xơ vữa động mạch, suy tim đã được xác định, hoặc bệnh đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích, điều trị đồng thời bằng

thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin có liên quan đến tần suất cao hơn về hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu và chức năng thận xấu đi (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng một thuốc tác dụng lên hệ renin-angiotensin-aldosterone. Việc sử dụng phong bế kép (ví dụ bằng cách kết hợp thuốc ức chế ACE với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) nên được giới hạn chỉ trong từng trường hợp được xác định riêng lẻ với sự theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.

Racecadotril

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (như perindopril) được biết là gây phù mạch. Nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với racecadotril (một loại thuốc điều trị tiêu chảy cấp).

Thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc ức chế mTOR có thể tăng nguy cơ phù mạch (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Estramustin

Nguy cơ tăng các tác dụng bất lợi như phù mạch.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ, triamteren, amilorid...), muối kali

Tăng kali máu (có thể dẫn đến tử vong), đặc biệt trên bệnh nhân kèm suy thận (tác dụng hiệp đồng tăng kali máu).

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời perindopril với các thuốc kể trên (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Tuy nhiên, nếu perindopril vẫn được chỉ định sử dụng đồng thời với các thuốc này, cần thận trọng khi sử dụng thuốc và định kì giám sát kali huyết thanh. Để biết chi tiết về sử dụng spironolacton trong suy tim, xem phần dưới đây.

Lithi

Tăng nồng độ trong huyết thanh và độc tính có hồi phục của lithi đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế men chuyển. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời perindopril và lithi, tuy nhiên nếu cần phải sử dụng phối hợp hai thuốc này, cần giám sát chặt chẽ nồng độ lithi huyết thanh (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các phối hợp cần đặc biệt lưu ý

Thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống)

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống) có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết dẫn đến nguy cơ tụt đường huyết. Hiện tượng này xuất hiện thường xuyên hơn trong tuần đầu tiên sử dụng điều trị phối hợp và trên bệnh nhân suy thận.

Baclofen

Tăng tác dụng hạ huyết áp. Giám sát huyết áp và điều chỉnh liều thuốc điều trị tăng huyết áp nếu cần.

Thuốc lợi tiểu không giữ kali

Các bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt những bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc muối, có thể bị hạ huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Có thể làm giảm nguy cơ xuất hiện biến cố tụt huyết áp bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu, bồi hoàn thể tích hoặc tăng lượng muối trước khi bắt đầu sử dụng perindopril với liều thấp và tăng dần.

Trong trường hợp tăng huyết áp động mạch, việc sử dụng thuốc lợi tiểu trước đó có thể gây giảm muối/thể tích, do đó, phải ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế men chuyển (trong trường hợp này, một thuốc lợi tiểu không giữ kali có thể được tái

sử dụng sau đó) hoặc phải bắt đầu sử dụng thuốc ức chế men chuyển với liều thấp và tăng dần. Trong trường hợp suy tim sung huyết được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, cần bắt đầu sử dụng thuốc ức chế men chuyển với liều rất thấp sau khi cân nhắc giảm liều của thuốc lợi tiểu không giữ kali.

Trong mọi trường hợp, phải giám sát chức năng thận (nồng độ creatinin) trong những tuần đầu tiên sử dụng thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenon, spironolacton)

Eplerenon hoặc spironolacton với liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày và thuốc ức chế men chuyển liều thấp:

Trên bệnh nhân suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu < 40% và trước đó đã được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu quai, có nguy cơ xuất hiện tăng kali máu có thể gây tử vong, đặc biệt trong trường hợp không tuân thủ các khuyến cáo kê đơn cho dạng phối hợp này.

Trước khi bắt đầu sử dụng phối hợp hai thuốc trên, cần xác định chắc chắn rằng bệnh nhân không bị tăng kali máu và suy thận.

Khuyến cáo giám sát chặt chẽ kali máu và creatinin huyết thanh trong tháng điều trị đầu tiên với tần suất một lần mỗi tuần, sau đó giám sát định kỳ hàng tháng.

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm acid acetylsalicylic với liều ≥ 3 g/ngày

Khi các thuốc ức chế men chuyển được sử dụng đồng thời với các thuốc kháng viêm không steroid (acid acetylsalicylic ở chế độ liều chống viêm, thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc), tác dụng điều trị tăng huyết áp có thể giảm. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ gây xấu đi chức năng thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt trên các bệnh nhân có tiền sử suy giảm chức năng thận. Cần thận trọng khi phối hợp hai nhóm thuốc này, đặc biệt trên người cao tuổi. Các bệnh nhân cần được bồi hoàn nước đầy đủ và chức năng thận của bệnh nhân cần được giám sát sau khi bắt đầu điều trị bằng phác đồ phối hợp cũng như định kỳ sau đó.

Các phối hợp cần lưu ý

Thuốc điều trị tăng huyết áp và các thuốc giãn mạch

Sử dụng đồng thời với các thuốc này có thể làm 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 khiến huyết áp giảm mạnh hơn.

Gliptin (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Tăng nguy cơ phù mạch trên các bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng thuốc ức chế men chuyển, do gliptin làm giảm hoạt tính của dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV).

Thuốc chống trầm cảm ba vòng/ Thuốc chống loạn thần/ Thuốc gây mê

Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần và một số thuốc gây mê có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các thuốc cường giao cảm

Các thuốc cường giao cảm có thể làm giảm tác dụng điều trị tăng huyết áp của các thuốc ức chế men chuyển.

Vàng

Phản ứng kiểu nitrit (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và tụt huyết áp) đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng phác đồ chứa vàng đường tiêm (natri aurothiomalat) và thuốc ức chế men chuyển bao gồm perindopril.

Tương kỵ

Không áp dụng.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc***Tóm tắt dữ liệu độ an toàn***

Dữ liệu độ an toàn của perindopril tương tự dữ liệu độ an toàn của các thuốc ức chế men chuyển.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng và quan sát được với perindopril bao gồm: chóng mặt, đau đầu, dị cảm, quay cuồng, rối loạn thị giác, ù tai, tụt huyết áp, ho, khó thở, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, rối loạn vị giác, khó tiêu, buồn nôn, nôn, ngứa, phát ban, chuột rút và suy nhược.

Danh sách các tác dụng không mong muốn

Những tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc trong giai đoạn thuốc lưu hành trên thị trường với perindopril và được sắp xếp theo các nhóm tần suất như sau:

Rất thường gặp	($\geq 1/10$)
Thường gặp	($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
Ít gặp	($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)
Hiếm gặp	($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)
Rất hiếm gặp	($< 1/10.000$)
Chưa xác định	(không thể xác định từ dữ liệu hiện có)

Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết

Ít gặp*:	Tăng bạch cầu ái toan
Rất hiếm gặp:	Mất bạch cầu hạt hoặc giảm toàn bộ huyết cầu, giảm hemoglobin và giảm hematocrit, giảm bạch cầu/ giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu tán huyết trên các bệnh nhân thiếu men G6PDH bẩm sinh (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc), giảm tiểu cầu.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

Ít gặp*:	Hạ đường huyết (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc) và tăng kali máu có khả năng phục hồi khi ngừng thuốc (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc), hạ natri máu
----------	---

Rối loạn tâm thần

Ít gặp:	Thay đổi tâm trạng, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm
---------	---

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp:	Chóng mặt, đau đầu, quay cuồng, dị cảm
Ít gặp*:	Ngủ gà, ngất
Rất hiếm gặp:	Lú lẫn

Rối loạn mắt

Thường gặp:	Rối loạn thị giác
-------------	-------------------

Rối loạn tai và tai trong

Thường gặp:	Ù tai
-------------	-------

Rối loạn tim

Ít gặp*:	Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh
Rất hiếm gặp:	Đau thắt ngực (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc), loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim, hạ huyết áp quá mức thứ phát trên các bệnh nhân có

nguy cơ cao (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

Rối loạn mạch

Thường gặp: Tụt huyết áp (và các phản ứng liên quan đến tụt huyết áp)

Ít gặp*: Viêm mạch

Hiếm gặp*: Đỏ bừng

Rất hiếm gặp: Đột quỵ, hạ huyết áp quá mức thứ phát trên các bệnh nhân có nguy cơ cao (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Chưa xác định: Hiện tượng Raynaud

Rối loạn hô hấp, trung thất và lồng ngực

Thường gặp: Ho, khó thở

Ít gặp: Co thắt phế quản

Rất hiếm gặp: Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, viêm mũi

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, thay đổi vị giác, khó tiêu, buồn nôn, nôn

Ít gặp: Khô miệng

Rất hiếm gặp: Viêm tụy

Rối loạn gan mật

Rất hiếm gặp: Viêm gan tổn thương tế bào hoặc ứ mật (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Ngứa, phát ban

Ít gặp: Mày đay (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc), phù mạch vùng mặt, các chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc), tăng tiết mồ hôi

Ít gặp*: Phản ứng tăng nhạy cảm với ánh sáng, bệnh dạng pemfigut

Hiếm gặp: Vảy nến trầm trọng hơn

Rất hiếm gặp: Hồng ban đa dạng

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

Thường gặp: Chuột rút

Ít gặp*: Đau khớp, đau cơ

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp: Suy thận

Hiếm gặp: Suy thận cấp, vô niệu, thiếu niệu

Rối loạn vú và hệ sinh sản

Ít gặp: Rối loạn cương dương

Rối loạn nội tiết

Hiếm gặp: Hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (SIADH)

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc

Thường gặp: Suy nhược

Ít gặp*: Đau ngực, mệt mỏi, phù ngoại vi, sốt

Xét nghiệm

Ít gặp*: Tăng ure máu, tăng creatinin máu

Hiếm gặp: Tăng bilirubin máu, tăng enzym gan

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng trong khi sử dụng thuốc

Ít gặp*: Ngã

* Tần suất các tác dụng không mong muốn được tính từ các thử nghiệm lâm sàng được ghi nhận dựa trên những báo cáo tự nguyện.

Thử nghiệm lâm sàng.

Trong giai đoạn thiết kế ngẫu nhiên của nghiên cứu EUROPA, chỉ có các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng được ghi nhận. Một số ít bệnh nhân đã gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng: 16 (0,3%) trong số 6.122 bệnh nhân sử dụng perindopril và 12 (0,2%) trong số 6.107 bệnh nhân sử dụng giả dược. Trong số các bệnh nhân sử dụng perindopril, tụt huyết áp đã được ghi nhận trên 6 bệnh nhân, phù mạch được ghi nhận trên 3 bệnh nhân và đột tử do tim được ghi nhận trên 1 bệnh nhân. Số lượng bệnh nhân ngừng điều trị do ho, tụt huyết áp hoặc các nguyên nhân không dung nạp khác ở nhóm perindopril cao hơn so với nhóm giả dược, lần lượt là 6,0% (n=366) so với 2,1% (n=129).

13. Quá liều và cách xử trí

Dữ liệu về quá liều trên người còn hạn chế. Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế men chuyển có thể bao gồm tụt 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 âu và ho.

Khuyến cáo điều trị quá liều bao gồm tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%). Nếu xuất hiện tụt huyết áp, bệnh nhân cần được đặt ở tư thế shock. Nếu có thể, cân nhắc tiêm truyền angiotensin II và/hoặc tiêm truyền tĩnh mạch catecholamin. Perindopril có thể bị loại bỏ bằng lọc máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Sử dụng máy tạo nhịp có thể được chỉ định cho trường hợp nhịp tim chậm kháng trị. Giám sát liên tục các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ chất điện giải và creatinin huyết thanh.

14. Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc ức chế ACE

Mã ATC: C09AA04

Cơ chế tác động

Perindopril là một chất ức chế enzym chuyển angiotensin I thành angiotensin II. Angiotensin II là chất có tác dụng co mạch cũng như gây giãn hóa chất gây giãn mạch bradykinin thành một heptapeptid không hoạt tính. Việc ức chế enzym chuyển angiotensin dẫn đến giảm angiotensin II trong huyết tương, làm tăng hoạt tính của renin huyết tương (do ức chế sự phản hồi ngược của quá trình giải phóng renin) và giảm thải aldosteron. Vì enzym chuyển hóa angiotensin bất hoạt bradykinin, sự ức chế men chuyển angiotensin cũng dẫn đến tăng hoạt tính của hệ kallikreinkin tại chỗ và toàn thân (và do đó hoạt hóa hệ prostaglandin). Có thể đó là cơ chế làm giảm huyết áp của các chất ức chế men chuyển và phần nào gây ra một số tác dụng không mong muốn (ví dụ ho).

Perindopril tác dụng thông qua chất chuyển hóa có hoạt tính, perindoprilat. Các chất chuyển hóa khác không cho thấy tác dụng ức chế hoạt tính ACE trên *in vitro*.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

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

Hai thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên, có đối chứng (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) đã nghiên cứu việc sử dụng phối hợp thuốc ức chế ACE và thuốc chặn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não, hoặc bệnh đái tháo đường type 2 kèm theo bằng chứng tổn thương cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

Những nghiên cứu này đã cho thấy không có tác dụng có lợi đáng kể nào đối với kết cục và tỷ

lệ tử vong do thận và/hoặc tim mạch, trong khi tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc tụt huyết áp so với đơn trị liệu đã được quan sát thấy.

Do đặc tính dược lực học tương tự, những kết quả này cũng liên quan với thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II khác.

Do đó không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc cộng thêm aliskiren vào liệu pháp chuẩn gồm thuốc ức chế ACE hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 và bệnh thận, bệnh tim mạch mạn tính, hoặc cả hai. Nghiên cứu được kết thúc sớm do tăng nguy cơ kết cục bất lợi. Cả tử vong và đột quỵ do tim mạch thường gặp hơn về số lượng ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược và các biến cố bất lợi và các biến cố bất lợi nghiêm trọng (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được báo cáo thường gặp hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

Tăng huyết áp

Perindopril có hiệu quả trên mọi mức độ tăng huyết áp: nhẹ, trung bình, nặng; giảm huyết áp tâm thu và tâm trương trên cả tư thế đứng và nằm đã được ghi nhận.

Perindopril làm giảm sức cản ngoại vi, dẫn đến làm giảm huyết áp toàn thân. Kết quả là làm tăng dòng máu ngoại vi mà không ảnh hưởng đến nhịp tim.

Tăng lưu lượng máu như thường lệ, trong khi tốc độ lọc cầu thận thường không đổi.

Tác dụng điều trị tăng huyết áp đạt tối đa giữa 4 và 6 giờ sau khi sử dụng liều đơn và được duy trì trong ít nhất 24 giờ, hiệu lực đáy (trough effect) khoảng 87% - 100% của hiệu lực đỉnh (peak effect).

Giảm huyết áp xảy ra nhanh. Trên bệnh nhân có đáp ứng, bình thường hóa huyết áp đạt được trong vòng một tháng và vẫn duy trì mà không xảy ra hiện tượng lờn thuốc.

Ngưng dùng thuốc không gây tác dụng đảo ngược.

Perindopril làm giảm phì đại thất trái

Ở người, perindopril được chứng minh là có tác dụng làm giãn mạch. Thuốc cải thiện tính đàn hồi của động mạch lớn và giảm tỷ số lớp áo giữa của thành mạch/ lòng mạch ở các động mạch nhỏ.

Điều trị hỗ trợ bằng thuốc lợi tiểu tạo ra tác dụng hiệp đồng. Sự phối hợp thuốc ức chế men chuyển và thiazid cũng giảm nguy cơ hạ kali máu do thuốc lợi tiểu gây ra.

Suy tim

Perindopril erbumin làm giảm công của tim bằng cách làm giảm tiền gánh và hậu gánh. Nghiên cứu ở những bệnh nhân suy tim cho thấy:

- Giảm áp lực đổ đầy thất trái và thất phải.
- Giảm tổng lực cản mạch máu ngoại vi.
- Tăng cung lượng tim và cải thiện chỉ số tim.

Trong các nghiên cứu so sánh, sử dụng lần đầu tiên 2 mg perindopril cho những bệnh nhân suy tim nhẹ đến trung bình không liên quan đến giảm huyết áp đáng kể so với giả dược.

Bệnh nhân bị bệnh động mạch vành ổn định

Nghiên cứu EUROPA là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, quốc tế, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược kéo dài 4 năm.

Mười hai ngàn hai trăm mười tám (12.218) bệnh nhân trên 18 tuổi đã được chọn ngẫu nhiên dùng perindopril 8 mg (n = 6110) hoặc giả dược (n = 6108).

Nhóm bệnh nhân thử nghiệm có bằng chứng về bệnh động mạch vành, không có bằng chứng về dấu hiệu lâm sàng của suy tim. Nhìn chung, 90% bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trước đó

và/hoặc tái thông mạch vành trước đó. Hầu hết các bệnh nhân được dùng thuốc nghiên cứu thêm vào điều trị thường quy bao gồm thuốc ức chế tiểu cầu, thuốc hạ lipid và thuốc chẹn beta.

Tiêu chí chính về hiệu quả là tổng hợp của tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và/hoặc ngừng tim với hồi sức thành công. Việc điều trị bằng perindopril 8 mg, 1 lần/ngày đã dẫn đến sự giảm tuyệt đối có ý nghĩa về tiêu chí chính là 1,9% (giảm nguy cơ tương đối 20%, khoảng tin cậy (CI) 95% [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

Ở những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và/hoặc tái thông mạch vành, mức giảm tuyệt đối 2,2% tương ứng với giảm nguy cơ tương đối (RRR) là 22,4% (khoảng tin cậy 95% [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) về tiêu chí chính được quan sát bằng cách so sánh với giả được.

Sử dụng trên bệnh nhân nhi

Độ an toàn và hiệu quả của perindopril ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định. Trong một nghiên cứu lâm sàng mở, không so sánh ở 62 trẻ tăng huyết áp tuổi từ 2 đến 15 với mức lọc cầu thận > 30 ml/phút/1,73 m², bệnh nhân được dùng perindopril với liều trung bình 0,07 mg/kg. Liều được cá thể hóa tùy theo tình trạng bệnh nhân và đáp ứng huyết áp cho đến liều tối đa là 0,135 mg/kg/ngày.

59 bệnh nhân đã hoàn thành theo dõi trong thời gian ba tháng và 36 bệnh nhân đã hoàn thành theo dõi trong thời gian kéo dài của nghiên cứu, tức là được theo dõi ít nhất 24 tháng (thời gian nghiên cứu trung bình: 44 tháng).

Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương vẫn ổn định từ khi bắt đầu tham gia nghiên cứu đến lần đánh giá cuối cùng ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng các phương pháp điều trị hạ huyết áp khác trước đó, và giảm ở những bệnh nhân chưa từng mắc bệnh.

Hơn 75% trẻ em có huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương dưới phân vị thứ 95 vào lần đánh giá cuối cùng.

Tính an toàn phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của perindopril.

15. Các đặc tính được động học:

Hấp thu

Sau khi uống, perindopril được hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ.

Thời gian bán hủy trong huyết tương của perindopril là 1 giờ.

Perindopril là một tiền chất. 27% liều perindopril đã dùng đi vào máu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính là perindoprilat. Ngoài perindoprilat có hoạt tính, perindopril tạo ra 5 chất chuyển hóa, tất cả đều không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh của perindoprilat trong huyết tương đạt được trong vòng 3-4 giờ.

Vì việc dùng thức ăn làm giảm chuyển hóa thành perindoprilat, vì lý do sinh khả dụng, nên dùng perindopril erbumin bằng đường uống với liều duy nhất hàng ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

Mối quan hệ tuyến tính giữa liều perindopril và nồng độ của nó trong huyết tương đã được chứng minh.

Phân bố

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

Thải trừ

Perindoprilat được thải trừ trong nước tiểu và thời gian bán thải pha cuối của phần không gắn

kết là khoảng 17 giờ, dẫn đến trạng thái ổn định trong vòng 4 ngày.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Sự thải trừ của perindoprilat giảm ở người cao tuổi và cũng gặp ở bệnh nhân suy tim hoặc suy thận. Điều chỉnh liều trong suy thận là cần thiết, tùy thuộc vào mức độ suy thận (độ thanh thải creatinin).

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

Động học của perindopril bị thay đổi ở bệnh nhân xơ gan: độ thanh thải qua gan của phân tử thuốc gốc giảm đi một nửa.

Tuy nhiên, số lượng perindoprilat hình thành không giảm và do đó không cần điều chỉnh liều.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong các nghiên cứu độc tính mạn tính đường uống (chuột cống và khí), cơ quan đích là thận, với tổn thương có thể phục hồi.

Không có đột biến được ghi nhận trong các nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo*.

Các nghiên cứu độc tính sinh sản (chuột cống, chuột nhắt, thỏ và khí) cho thấy không có dấu hiệu độc tính phôi thai hoặc gây quái thai. Tuy nhiên, các chất ức chế men chuyển angiotensin, như phân loại, đã được chứng minh là gây tác dụng không mong muốn đối với sự phát triển giai đoạn muộn của thai nhi, dẫn đến chết thai và dị tật bẩm sinh ở động vật gặm nhấm và thỏ: tổn thương thận và tăng tỷ lệ tử vong chu sinh và sau sinh đã được ghi nhận.

Khả năng sinh sản không bị suy giảm ở chuột đực hay chuột cái. Không có tính sinh ung thư được ghi nhận trong các nghiên cứu dài hạn ở chuột cống và chuột nhắt.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản: Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng in trên bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất

Lek pharmaceuticals d.d

Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenia

Tên, địa chỉ của cơ sở đóng gói và chịu trách nhiệm xuất xưởng lô:

Lek pharmaceuticals d.d

Trimlini 2D, 9220 Lendava, Slovenia

Nguồn tham khảo:

- CDS Perindopril_oral_v08_11_2021
- SPC_Perindopril Erbumine 4 mg tablets_Mylan_Cập nhật 09.11.2020_Nguồn EMC
- SPC_Perindopril 4mg Tablets_Accord Healthcare Limited_Cập nhật 08.11.2021_Nguồn EMC