

BOX FORMAT 103#00



TAMPER EVIDENT LABEL

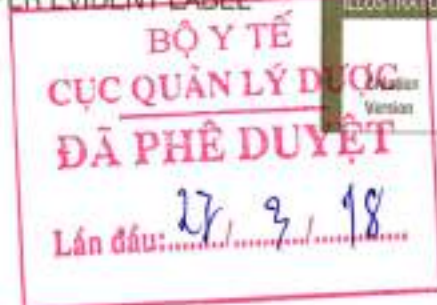


ILLUSTRATION		SI DTC (p00) VIACORAM 7/5 VIET NAM
42 x 42 x 65	01/07/2015 4271_01.01	





TONS DIRECTS / SPOT COLOURS



ADIR 100%



Page 135C



PMS-4713-C



PLC-400

réserve de verrès
université space

43.5 W 67

Calibration
Version

01/07/2015
4271 03.01

510 TC
1300K

WACORAM 7/5
VIET NAM



LES LABORATOIRES SERVIER
50 Rue Carnot
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

26889

LS OK

ASM/99

92

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng

Rx - Thuốc bán theo đơn

Để tìm hiểu thêm thông tin, xin hỏi bác sĩ

VIACORAM 3,5mg/2,5mg

VIACORAM 7mg/5mg

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Viacoram 3,5mg/2,5mg: Mỗi viên nén chứa 2,378 mg perindopril tương ứng với 3,5 mg perindopril arginin và 3,4675 mg amlodipin besilat tương ứng với 2,5 mg amlodipin

Viacoram 7mg/5mg: Mỗi viên nén chứa 4,756 mg perindopril tương ứng với 7 mg perindopril arginin và 6,935 mg amlodipin besilat tương ứng với 5 mg amlodipin

Tá dược:

Lactose monohydrate,

Cellulose vi tinh thể (E460),

Silica dạng keo khan (E551),

Magie stearat (E470B).

DẠNG BÀO CHẾ

Viacoram 3,5mg/2,5mg: Viên nén màu trắng, tròn, đường kính 5 mm.

Viacoram 7mg/5mg: Viên nén màu trắng, tròn, đường kính 6 mm, khắc hình  trên một mặt.

TRÌNH BÀY

Hộp chứa 30 viên nén đựng trong đồ bao gói bằng polypropylen được trang bị một nắp bằng polyethylen tỷ trọng thấp chứa gel hút ẩm (silica) và một bộ phận làm giảm lưu lượng dòng khí bằng polyethylen tỷ trọng thấp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý điều trị: các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin, thuốc ức chế men chuyển và chẹn kênh canxi, mã ATC: C09BB04.

Cơ chế tác dụng:

Viacoram kết hợp hai thuốc chống tăng huyết áp với cơ chế hỗ trợ nhau để kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn: amlodipin thuộc nhóm thuốc đối kháng kênh canxi và perindopril thuộc nhóm thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Việc kết hợp hai thuốc này có tác dụng hiệp đồng cộng hạ huyết áp.

Tác dụng dược lực học:

Perindopril:

Perindopril là một chất ức chế men chuyển angiotensin I thành angiotensin II (ức chế men chuyển angiotensin). Men chuyển, hay còn gọi là kinase, là một peptidase ngoại sinh cho phép chuyển angiotensin I thành angiotensin II có tác dụng co mạch cũng như làm thoái hóa bradykinin gây giãn mạch thành heptapeptid bất hoạt. Ức chế men chuyển angiotensin gây giảm angiotensin II trong huyết tương dẫn đến tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (do ức chế hiện tượng feedback ngược giải phóng renin) và làm giảm bài tiết aldosteron. Do men chuyển angiotensin gây bất hoạt bradykinin, ức chế men chuyển cũng dẫn đến làm tăng tác dụng của hệ kallikrein-kinin tại chỗ và trong tuần hoàn (và do đó cũng có tác dụng hoạt hóa hệ prostaglandin). Cơ chế này có thể liên quan đến tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế men chuyển và gây ra một số các tác dụng không mong muốn của thuốc (như ho).

Perindopril tác dụng thông qua chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc là perindoprilat. Các chất chuyển hóa khác không thể hiện tác dụng ức chế men chuyển *in vitro*.

Amlodipin:

Amlodipin ức chế dòng ion canxi thuộc nhóm dihydropyridin (chẹn kênh chậm hoặc đối kháng ion canxi) và ức chế dòng ion canxi đi qua màng vào tế bào cơ tim và cơ trơn thành mạch máu.

Cơ chế chống tăng huyết áp của amlodipin là do tác dụng trực tiếp giãn cơ trơn thành mạch máu. Cơ chế chính xác làm giảm đau thắt ngực của amlodipin chưa được xác định đầy đủ nhưng amlodipin làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ theo 2 cơ chế sau:

- Amlodipin làm giãn động mạch ngoại biên và do đó làm giảm sức cản ngoại biên (hậu gánh) chống lại hoạt động của tim. Do nhịp tim được duy trì ổn định, tác động này làm giảm tiêu thụ năng lượng và nhu cầu oxy của cơ tim.

- Cơ chế tác dụng của amlodipin cũng có thể liên quan đến tác dụng giãn mạch vành chính và các động mạch vành, cả ở những vùng bình thường và vùng thiếu máu. Tác dụng giãn mạch này làm tăng cung cấp oxy cho cơ tim trên bệnh nhân có co thắt động mạch vành (đau thắt ngực Prinzmetal hay đau thắt ngực biến đổi).

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn:

Perindopril/Amlodipin:

Trong một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, các nhóm song song thực hiện trong vòng 8 tuần trên 1581 bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến trung bình, perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg làm giảm có ý nghĩa cả về mặt thống kê và lâm sàng huyết áp tâm thu/tâm trương (SBP/DBP) ở mức 22,0/13,6 mmHg khi so sánh với giả dược (14,2/9,3 mmHg), so sánh với perindopril 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) và amlodipin 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ trong tất cả các so sánh).

Trong một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng được thực hiện trong vòng 6 tháng trên 1774 bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến trung bình được dùng hoặc perindopril 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg, chỉnh liều lên 7 mg/5 mg, và 14 mg/10 mg, sau đó 14 mg/10 mg kết hợp với indapamid 1,5 mg, hoặc điều trị bằng valsartan-amlodipine valsartan 80 mg sau đó điều chỉnh liều đến 160 mg và đến valsartan/amlodipin 160 mg/5 mg, sau đó đến valsartan/amlodipin 160 mg/10 mg).

Sau 3 tháng điều trị, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương giảm trung bình có ý nghĩa lâm sàng và thống kê ở nhóm điều trị với Viacoram (25,9/16,9 mmHg) khi so sánh với nhóm dùng valsartan-amlodipin (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ trong tất cả so sánh).

Huyết áp được kiểm soát trên 56,4% bệnh nhân được điều trị với Viacoram so với 49,0% ở nhóm bệnh nhân được điều trị với valsartan-amlodipin ($p = 0,002$), và tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng tương ứng là 87,4% so với 81,6% ($p < 0,001$).

Ưu thế của Viacoram so với valsartan-amlodipin trên khả năng giảm huyết áp và tỷ lệ đáp ứng được ghi nhận từ sau 1 tháng điều trị và duy trì mỗi lần thăm khám cho đến 6 tháng.

Những kết quả này đã được khẳng định khi theo dõi huyết áp tự động trong 24 giờ (ABPM) được thực hiện trên phân nhóm 1029 bệnh nhân. Tại thời điểm tháng thứ 3 và tháng thứ 6, mức giảm huyết áp tâm trương và tâm thu trung bình trong 24 giờ là lớn hơn ở nhóm dùng Viacoram (tương ứng là 15,5/9,4 mmHg và 17/10,4 mmHg) so với nhóm dùng valsartan-amlodipin (tương ứng là 12,7/8,0 mmHg và 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

Trong một nghiên cứu lâm sàng nhân mở có theo dõi thực hiện trong 8 tháng trên 1554 bệnh nhân, dữ liệu về độ an toàn của Viacoram phù hợp với dữ liệu về độ an toàn của perindopril và amlodipin.

Trong một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng được thực hiện trong 9 tháng trên 3270 bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến nặng được dùng hoặc perindopril/amlodipin 3,5 mg/2,5 mg, chỉnh liều lên 7 mg/5 mg, 14 mg/5 mg sau đó 14 mg/10 mg, hoặc dùng irbesartan-hydrochlorothiazid (irbesartan 150 mg, sau đó irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg và 300 mg/25 mg).

Tỷ lệ bệnh nhân được kiểm soát huyết áp tăng có ý nghĩa thống kê với mỗi liều điều trị với perindopril/amlodipin trong mỗi giai đoạn đánh giá ($p < 0,001$ cho tới 3 tháng và $p \leq 0,003$ cho tới 6 tháng).

Sau 6 tháng điều trị, mức giảm huyết áp trung bình là tương tự nhau ở nhóm sử dụng perindopril/amlodipin (22,0/10,1 mmHg) và nhóm sử dụng irbesartan-hydrochlorothiazid (22,5/9,6 mmHg) trên cả huyết áp tâm thu ($p = 0,116$) và huyết áp tâm trương ($p = 0,050$).

Phản ứng bất lợi phổ biến nhất trong các thử nghiệm lâm sàng là chóng mặt, ho và phù.

Những phản ứng bất lợi được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng phù hợp với các dữ liệu về độ an toàn của từng thành phẩm perindopril và amlodipin.

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

Hai nghiên cứu lớn ngẫu nhiên, có kiểm chứng ONTARGET (So sánh Telmisartan đơn trị liệu và phối hợp với Ramipril trên các kết cục tim mạch) và VA NEPRON-D (Nghiên cứu của Veteran trên bệnh lý thận ở bệnh nhân tiểu đường) đã kiểm chứng việc sử dụng phối hợp thuốc ức chế men chuyển với ức chế thụ thể angiotensin II.

ONTARGET được thực hiện trên bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não, hoặc bệnh tiểu đường tuýp 2 đã có bằng chứng tổn thương cơ quan đích. VA NEPRON-D là nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và bệnh nhân có bệnh thận do tiểu đường. Các nghiên cứu này đã chỉ rõ rằng không thấy hiệu quả rõ rệt nào trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi nguy cơ tăng kali huyết thanh, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp tăng lên so với điều trị đơn lẻ một loại thuốc.

Do có đặc tính được động học tương tự nhau, các kết quả này cũng liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển khác và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.

Do đó không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trên những bệnh nhân có bệnh thận do tiểu đường.

ALTITUDE (Nghiên cứu vai trò Aliskiren trên biến cố tim mạch và bệnh thận ở bệnh nhân tiểu đường Tuýp 2) là một nghiên cứu được thiết kế nhằm đánh giá hiệu quả của việc cộng thêm aliskiren vào nền điều trị chuẩn đang dùng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và suy thận mãn tính, bệnh lý tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã phải dừng sớm do việc tăng nguy cơ của các biến cố bất lợi. Tử vong tim mạch và đột quỵ được quan sát với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng thêm aliskiren so với nhóm placebo, các biến cố bất lợi thông thường và nghiêm trọng (tăng kali, hạ huyết áp, suy thận) cũng được báo cáo với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng aliskiren so với placebo.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tốc độ và mức độ hấp thu của perindopril và amlodipin trong Viacoram khác nhau không có ý nghĩa so với tốc độ và mức độ hấp thu của viên nén perindopril và amlodipin khi sử dụng đơn độc.

Perindopril:

Hấp thu:

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

Perindopril là một tiền thuốc. 27% liều dùng perindopril lưu hành trong máu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính là perindoprilat. Cùng với perindoprilat có hoạt tính, perindopril còn có 5 chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh của perindoprilat trong huyết tương đạt được sau 3-4 giờ.

Do tiêu hóa thức ăn làm giảm sự chuyển thành perindoprilat, do đó làm giảm sinh khả dụng, vì vậy nên uống perindopril arginin một lần duy nhất trong ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

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

Phân bố:

Thể tích phân bố của perindoprilat dạng không gắn với protein vào khoảng 0,2 l/kg. Perindoprilat gắn với protein huyết tương với tỷ lệ 20%, chủ yếu với men chuyển angiotensin, nhưng không phụ thuộc vào nồng độ.

Thải trừ:

Perindoprilat được thải trừ qua nước tiểu và thời gian bán thải pha cuối của phần không gắn là khoảng 17 giờ, do vậy nồng độ ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 4 ngày.

Amlodipin:

Hấp thu, phân bố, gắn với protein huyết tương:

Sau khi uống với liều điều trị, amlodipin được hấp thu tốt, nồng độ đỉnh đạt được trong máu trong vòng 6-12 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc ước tính từ 64 đến 80%. Thể tích

phân bố vào khoảng 21 l/kg. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 97,5% amlodipin trong tuần hoàn gắn với protein huyết tương.

Sinh khả dụng của amlodipin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Chuyển hóa sinh học, thải trừ:

Thời gian bán thải thải trừ pha cuối trong huyết tương vào khoảng 35 – 50 giờ và phù hợp với liều dùng 1 lần/ngày. Amlodipin bị chuyển hóa mạnh tại gan thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. 10% thuốc mẹ và 60% chất chuyển hóa bài tiết qua nước tiểu.

Quần thể đặc biệt:

Bệnh nhi (dưới 18 tuổi):

Chưa có các dữ liệu dược động học trên quần thể bệnh nhi.

Bệnh nhân cao tuổi:

Thời gian amlodipin đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tương tự giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ hơn. Trên bệnh nhân cao tuổi, thanh thải của amlodipin có xu hướng giảm dẫn đến làm tăng diện tích dưới đường cong và thời gian bán thải thải trừ trên đối tượng bệnh nhân này.

Liều khởi đầu và tăng liều nên được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân cao tuổi dựa theo chức năng thận.

Tốc độ thải trừ của perindoprilat giảm trên bệnh nhân cao tuổi. Nên theo dõi chức năng thận trước khi tăng liều. Do đó, theo dõi y tế thường xuyên bao gồm theo dõi creatinin và kali.

Suy thận

Trên bệnh nhân suy thận ở mức độ trung bình (thanh thải creatinin trong khoảng 30 ml/phút đến 60 ml/phút), liều Viacoram khởi đầu được khuyến cáo là 3,5 mg/2,5 mg dùng cách ngày.

Suy thận không ảnh hưởng có ý nghĩa đến dược động học của amlodipin. Amlodipin không được loại trừ qua lọc máu.

Trên bệnh nhân suy tim và thận, tốc độ thải trừ của perindoprilat giảm.

Do đó, theo dõi y tế thường xuyên bao gồm theo dõi creatinin và kali.

Suy gan

Nên thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan. Các dữ liệu lâm sàng hiện có rất hạn chế liên quan đến việc dùng amlodipin trên bệnh nhân suy gan. Trên bệnh nhân suy giảm chức năng

gan, độ thanh thải của amlodipin giảm dẫn đến kéo dài thời gian bán thải và tăng diện tích dưới đường cong lên khoảng 40% - 60%.

Thanh thải qua thẩm phân máu của perindoprilat là 70 ml/phút. Động học của perindopril bị thay đổi ở bệnh nhân xơ gan: thanh thải qua gan của thuốc mẹ giảm đi một nửa. Tuy nhiên, lượng perindoprilat tạo thành không bị giảm và do đó không cần hiệu chỉnh liều.

CHỈ ĐỊNH

Viacoram được chỉ định điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Đường uống

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg được dùng là trị liệu đầu tiên ngay sau khi phát hiện ra bệnh lý cho các bệnh nhân tăng huyết áp động mạch. Liều khởi đầu được khuyến cáo của Viacoram là 3,5 mg/2,5 mg một lần mỗi ngày.

Sau ít nhất bốn tuần điều trị, liều dùng có thể tăng đến 7 mg/5 mg một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân chưa được kiểm soát huyết áp đầy đủ với Viacoram 3,5 mg/2,5 mg.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Chống chỉ định dùng Viacoram trên bệnh nhân suy thận nặng (Thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút).

Trên bệnh nhân suy thận ở mức độ trung bình (thanh thải creatinin từ 30 ml/phút đến 60 ml/phút), liều khởi đầu được khuyến cáo của Viacoram là 3,5 mg/2,5 mg dùng cách ngày. Trên bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ, có thể dùng liều 3,5 mg/2,5 mg một lần mỗi ngày. Nếu cần thiết, có thể tăng liều cho bệnh nhân nếu huyết áp không được kiểm soát tốt. Các theo dõi y tế thông thường bao gồm theo dõi creatinin và kali.

Bệnh nhân suy gan

Nên thận trọng khi kê đơn Viacoram cho bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân cao tuổi

Hiệu quả và độ an toàn của Viacoram đã được thiết lập ở người cao tuổi. Nên thận trọng khi khởi trị dựa theo chức năng thận.

Sau khi khởi trị, nên theo dõi chức năng thận trước khi tăng liều, đặc biệt là ở những bệnh nhân bằng hoặc trên 75 tuổi. Các theo dõi y tế thông thường nên làm bao gồm theo dõi creatinin và kali.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của Viacoram trên trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có các dữ liệu.

Cách dùng

Nên dùng viên nén Viacoram dưới dạng liều đơn, tốt nhất uống vào buổi sáng và trước khi ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất thuốc, các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, các dẫn chất dihydropyridin hoặc bất cứ thành phần tá dược nào,
- Suy thận nặng,
- Tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển trước đó,
- Phù mạch do di truyền hoặc vô căn
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ,
- Hạ huyết áp nặng,
- Sốc, bao gồm cả sốc tim,
- Tắc nghẽn đường ra tâm thất trái (như hẹp động mạch chủ mức độ nặng),
- Suy tim cô huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp,
- Sử dụng đồng thời với Aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73 m²).
- Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm,
- Hẹp đáng kể động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở một quả thận đảm nhận chức năng còn lại.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT

Cảnh báo đặc biệt

Quá mẫn/ Phù mạch:

Phù mạch ở mắt, các đầu chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản hiếm khi được ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển, bao gồm cả perindopril. Hiện tượng này có thể xuất hiện vào bất cứ lúc nào trong thời gian điều trị. Nếu hiện tượng này xảy ra, nên dừng ngay Viacoram và có biện pháp theo dõi thích hợp và liên tục cho đến khi các triệu chứng này hết hẳn. Nhìn chung hiện tượng sưng khu trú ở mắt và môi thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù các thuốc kháng histamin có thể có tác dụng làm giảm triệu chứng.

Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi có phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể gây ra tắc nghẽn đường hô hấp, nên sử dụng ngay các biện pháp cấp cứu. Biện pháp này bao gồm cả việc dùng adrenalin có kèm hoặc không kèm theo các biện pháp làm thông thoáng đường thở. Bệnh nhân nên được theo dõi y tế chặt chẽ cho đến khi các triệu chứng phù thoái lui hoàn toàn.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến việc điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển có thể tăng nguy cơ phù mạch khi dùng Viacoram.

Phù mạch ở đường ruột hiếm khi được ghi nhận trên bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển. Các bệnh nhân này có biểu hiện đau bụng (có hoặc không kèm theo buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có phù mắt trước đó và nồng độ C-1 esterase ở mức bình thường. Phù mạch được chẩn đoán thông qua chụp CT ổ bụng, hoặc siêu âm hoặc trong lúc phẫu thuật và sự thoái lui của các triệu chứng sau khi ngừng dùng thuốc ức chế men chuyển. Phù mạch đường ruột nên được xem xét trong các chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển có biểu hiện đau bụng.

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm:

Bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển trong khi điều trị giải mẫn cảm (như độc côn trùng cánh màng) đã gặp các phản ứng phản vệ. Có thể tránh được các phản ứng phản vệ trên các bệnh nhân này khi ngừng tạm thời các thuốc ức chế men chuyển nhưng các phản ứng này có thể xuất hiện lại nếu vô ý tiếp xúc lại với dị nguyên.

Giảm bạch cầu/Mất bạch cầu hạt/Giảm tiểu cầu/Thiếu máu:

Giảm bạch cầu/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển. Hiếm khi xuất hiện giảm bạch cầu ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố phức tạp khác. Nên đặc biệt thận trọng khi dùng Viacoram cho bệnh nhân có bệnh mạch máu collagen, bệnh nhân đang điều trị suy giảm miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid, hoặc kết hợp các yếu tố nguy cơ này, đặc biệt nếu bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân trong các bệnh nhân này có nhiễm khuẩn nặng, đôi khi không đáp ứng với liệu pháp điều trị kháng sinh tích cực. Nếu

dùng Viacoram cho các bệnh nhân này, nên theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và bệnh nhân nên được hướng dẫn thông báo bất cứ dấu hiệu nhiễm trùng nào (như đau họng, sốt).

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

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

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

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

Cường aldosteron nguyên phát:

Những bệnh nhân có hội chứng cường aldosteron nguyên phát nhìn chung không đáp ứng với thuốc chống tăng huyết áp hoạt động qua việc ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, việc sử dụng sản phẩm này là không được khuyến cáo.

Phụ nữ có thai:

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

Sử dụng trên bệnh nhân suy thận:

Chống chỉ định dùng Viacoram trên bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút).

Trên bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (thanh thải creatinin nằm trong khoảng 30 ml/phút đến 60 ml/phút, liều Viacoram khởi đầu được khuyến cáo là 3,5 mg/2,5 mg dùng cách ngày. Các theo dõi y tế thường xuyên trên các bệnh nhân này bao gồm theo dõi nồng độ kali và creatinin.

Trên một số bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên đã được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển, đã ghi nhận hiện tượng tăng ure máu và creatinin huyết thanh, thường hồi phục sau khi dừng điều trị. Điều này đặc biệt có khả năng xảy ra trên bệnh nhân suy thận. Nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng và suy thận tăng lên nếu có biểu hiện tăng

huyết áp -mạch thận. Một số bệnh nhân tăng huyết áp không có biểu hiện bệnh lý mạch thận trước đó có tăng ure máu và creatinin, thường nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi dùng đồng thời perindopril và thuốc lợi tiểu. Điều này có khả năng xảy ra hơn trên bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận trước đó.

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

Ghép thận:

Do không có kinh nghiệm liên quan đến việc sử dụng Viacoram trên các bệnh nhân vừa được ghép thận, điều trị với Viacoram do đó không được khuyến cáo.

Tăng huyết áp động mạch thận:

Có sự gia tăng về nguy cơ hạ huyết áp và suy thận ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở một quả thận đảm nhận chức năng còn lại khi điều trị với thuốc ức chế men chuyển. Điều trị với thuốc lợi tiểu có thể là tác nhân cộng hợp. Suy giảm chức năng thận có thể xảy ra chỉ với sự thay đổi nhỏ về nồng độ creatinin huyết thanh ngay cả trên những bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên.

Sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan:

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

Trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan, thời gian bán thải của amlodipin kéo dài và diện tích dưới đường cong (AUC) cao hơn.

Sử dụng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi:

Nên thận trọng khi dùng liều khởi đầu và tăng liều trên bệnh nhân cao tuổi, dựa trên chức năng thận.

Nên theo dõi chức năng thận trước khi tăng liều. Do đó, theo dõi y tế nên bao gồm theo dõi nồng độ kali và creatinin.

Thận trọng khi sử dụng

Con tăng huyết áp:

Độ an toàn và hiệu quả của amlodipin trên các con tăng huyết áp chưa được thiết lập.

Sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy tim:

Nên điều trị thận trọng cho bệnh nhân suy tim.

Nên thận trọng khi dùng Viacoram cho bệnh nhân suy tim sung huyết, do amlodipin có thể làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong sau đó.

Hạ huyết áp:

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

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

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

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

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

Chủng tộc:

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

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

Ho:

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

Phẫu thuật/gây mê:

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

Tăng kali máu:

Tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển, bao gồm perindopril. Các yếu tố làm tăng kali máu bao gồm suy thận, chức năng thận xấu đi, tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường, các biến cố xảy ra đồng thời đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid, đơn độc hoặc kết hợp), các chế phẩm có bổ sung kali hoặc các muối thay thế có chứa kali; hoặc bệnh nhân dùng các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh (như heparin, các thuốc ức chế men chuyển khác, các thuốc đối kháng angiotensin II, acid acetylsalicylic ≥ 3 g/ngày, các thuốc ức chế COX-2 và các thuốc chống viêm phi steroid không chọn lọc, các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim). Sử dụng các chế phẩm bổ sung kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các muối thay thế chứa kali đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thể gây tăng đáng kể kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi dẫn đến tử vong. Nếu việc sử dụng đồng thời Viacoram với bất kỳ thuốc nào nêu trên là thực sự cần thiết, nên sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi nồng độ kali máu.

Bệnh nhân đái tháo đường:

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

Các thuốc giữ kali, các chế phẩm bổ sung kali hoặc muối thay thế chứa kali:

Không khuyến cáo kết hợp Viacoram với các thuốc giữ kali, các chế phẩm bổ sung kali hoặc muối thay thế chứa kali.

Tá dược:

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) bằng cách sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II

hoặc aliskiren có liên quan tới tần suất cao hơn của các biến cố bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với việc sử dụng đơn trị liệu thuốc tác động lên hệ RAAS.

Các thuốc gây tăng kali máu:

Một số thuốc hoặc các nhóm thuốc điều trị có thể làm gia tăng nguy cơ tăng kali máu: aliskiren, muối kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali, các thuốc ức chế men chuyển, các thuốc kháng thụ thể angiotensin II, các thuốc kháng viêm phi steroid, heparin, các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim. Kết hợp Viacoram với các thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali máu.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời :

Aliskiren:

Trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy giảm chức năng thận, nguy cơ tăng kali máu, chức năng thận xấu đi và tỷ lệ mắc các bệnh tim mạch và tử vong do các bệnh tim mạch tăng lên.

Điều trị ngoài cơ thể:

Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm như thẩm tách hoặc lọc máu với màng lọc tốc độ cao (ví dụ màng polyacrylonitril) và lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp với dextran sulphate có nguy cơ làm tăng các phản ứng quá mẫn. Nếu những điều trị này được yêu cầu, cần cân nhắc sử dụng loại màng thẩm tách khác hoặc một thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác.

Không khuyến cáo dùng đồng thời:

Estramutine:

Nguy cơ tăng các tác dụng bất lợi như phù mạch thần kinh

Các thuốc lợi tiểu giữ kali (như triamteren, amilorid), kali (các dạng muối):

Tăng kali máu (nặng có thể dẫn đến tử vong), đặc biệt khi kết hợp với suy thận (hiệu ứng cộng hợp tăng kali máu). Không được kết hợp các thuốc ức chế men chuyển với các hợp chất làm tăng kali máu, trừ trường hợp bị hạ kali máu.

Không khuyến cáo phối hợp Viacoram với các thuốc trên. Nếu phải sử dụng đồng thời, nên phối hợp một cách thận trọng và theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh. Sử dụng spironolacton trong suy tim, xem dưới đây.

Lithi:

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

Dantrolen (truyền tĩnh mạch):

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

Đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời:

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

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và các thuốc chống đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ glucose huyết đường uống) có thể gây nguy cơ hạ glucose máu do làm tăng tác dụng hạ glucose của thuốc. Hiện tượng này xuất hiện phổ biến hơn trong các tuần đầu khi phối hợp thuốc và trên bệnh nhân suy thận.

Baclofen:

Tăng tác dụng hạ huyết áp. Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp nếu cần thiết.

Thuốc lợi tiểu không giữ kali:

Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt bệnh nhân có giảm thể tích tuần hoàn và/hoặc mất muối, có thể gặp hiện tượng huyết áp giảm quá mức sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Khả năng hạ huyết áp có thể giảm bằng cách ngừng dùng thuốc lợi tiểu, tăng thể tích tuần hoàn hoặc lượng muối sử dụng trước khi bắt đầu điều trị bằng Viacoram.

Trong tăng huyết áp động mạch, nếu điều trị bằng các thuốc lợi tiểu trước đó gây giảm thể tích tuần hoàn hoặc mất muối, nên ngừng dùng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu dùng Viacoram. Sau đó có thể dùng lại thuốc lợi tiểu không giữ kali.

Cần theo dõi chức năng thận (nồng độ creatinin) trong vài tuần đầu điều trị bằng Viacoram.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenon, spironolacton):

Trường hợp dùng eplerenon hoặc spironolacton trong khoảng liều từ 12,5 mg đến 50 mg/ngày và dùng liều thấp thuốc ức chế men chuyển:

Trong điều trị suy tim độ II-IV (phân loại NYHA) với phân suất tống máu < 40%, bệnh nhân trước đây đã được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển và các thuốc lợi tiểu quai, nguy cơ

tăng kali máu, có thể dẫn đến tử vong, đặc biệt trong trường hợp không tuân thủ các khuyến cáo kê đơn khi phối hợp các thuốc này.

Trước khi kết hợp thuốc, bệnh nhân phải được kiểm tra không có tăng kali máu và suy thận.

Khuyến cáo theo dõi chặt nồng độ kali máu và creatinin máu mỗi tuần một lần vào đầu mỗi tuần trong tháng đầu điều trị và theo dõi hàng tháng sau đó.

Các thuốc kháng viêm phi steroid (NSAID) bao gồm cả aspirin liều $\geq 3\text{g/ngày}$:

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

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4:

Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 với amlodipin. Sử dụng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin, *Hypericum perforatum*) có thể làm giảm nồng độ amlodipin trong huyết tương. Nên thận trọng khi dùng Viacoram cùng các thuốc gây cảm ứng CYP3A4.

Các thuốc ức chế CYP3A4:

Sử dụng đồng thời amlodipin với các thuốc ức chế mạnh và trung bình CYP3A4 (các thuốc ức chế protease, các thuốc kháng nấm dẫn chất azol, các macrolid như erythromycin và clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng đáng kể nồng độ amlodipin trong tuần hoàn. Biểu hiện lâm sàng tương ứng với sự thay đổi dược động học này của thuốc có thể rõ hơn ở bệnh nhân cao tuổi. Do đó, có thể cần phải theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều Viacoram.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời:

Các thuốc chống tăng huyết áp (như các thuốc chẹn beta) và các thuốc giãn mạch:

Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của Viacoram. Sử dụng thuốc đồng thời với nitroglycerin và các nitrat khác hoặc các thuốc giãn mạch khác có thể gây hạ huyết áp trầm trọng hơn, vì vậy nên được cân nhắc thận trọng.

Các gliptin (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Tăng nguy cơ phù mạch do gliptin làm giảm tác dụng của dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) ở bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển.

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng/Thuốc chống loạn thần/Thuốc gây mê:

Sử dụng đồng thời Viacoram với các thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc chống loạn thần có thể làm tăng khả năng hạ huyết áp.

Các thuốc giống giao cảm:

Các thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của Viacoram.

Các corticoid, tetracosactid:

Làm giảm tác dụng hạ huyết áp (do tác dụng giữ nước và muối của các corticosteroid).

Các thuốc chẹn alpha (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin):

Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

Amifostin:

Có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của amlodipin.

Vàng:

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

Nước bưởi chùm:

Không khuyến cáo dùng Viacoram cùng bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm do sinh khả dụng của amlodipin có thể tăng lên trên một số bệnh nhân dẫn đến làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc.

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

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

Không khuyến cáo dùng Viacoram trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định dùng Viacoram trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

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

Phụ nữ có thai:

Liên quan đến perindopril:

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

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

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

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

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

Liên quan đến amlodipin:

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

Trong các nghiên cứu trên động vật, độc tính sinh sản đã được ghi nhận ở liều cao. Chỉ khuyến cáo sử dụng trên phụ nữ có thai khi không có biện pháp thay thế an toàn hơn và khi nguy cơ do bệnh mang lại lớn hơn trên mẹ và thai nhi.

Phụ nữ đang cho con bú:

Liên quan đến perindopril:

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

Liên quan đến amlodipin:

Hiện chưa biết amlodipin có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Quyết định tiếp tục/dừng cho con bú hoặc tiếp tục/ngừng điều trị bằng amlodipin nên được cân nhắc dựa trên lợi ích của trẻ bú mẹ và lợi ích điều trị của amlodipin trên người mẹ.

Khả năng sinh sản:

Liên quan đến perindopril:

Thuốc không gây ảnh hưởng trên khả năng sinh sản.

Liên quan đến amlodipin:

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

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

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

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

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu về độ an toàn:

Dữ liệu về độ an toàn của Viacoram đã được đánh giá trong một nghiên cứu 6 tháng có đối chứng bao gồm 1771 bệnh nhân, trong đó 887 bệnh nhân dùng Viacoram, một nghiên cứu 6 tuần có đối chứng bao gồm 837 bệnh nhân, trong đó 279 bệnh nhân dùng Viacoram và một nghiên cứu 8 tuần có đối chứng placebo bao gồm 1581 bệnh nhân, trong đó 249 bệnh nhân dùng Viacoram.

Trong các nghiên cứu lâm sàng này, không có các phản ứng bất lợi đáng kể được ghi nhận khi kết hợp, so với các tác dụng bất lợi đã được biết đến của từng thành phần riêng lẻ.

Các phản ứng bất lợi dưới đây được ghi nhận thường xuyên nhất trong các thử nghiệm lâm sàng: chóng mặt, ho và phù.

Các phản ứng bất lợi trước đây đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc sau khi đưa thuốc ra thị trường với từng thành phần đơn lẻ của Viacoram (perindopril và amlodipin) được liệt kê trong bảng dưới đây do chúng có thể xảy ra với liều kết hợp cố định.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi:

Các tác dụng bất lợi dưới đây đã được ghi nhận trong quá trình điều trị bằng VIACORAM, perindopril hoặc amlodipin đơn độc và được sắp xếp theo phân loại MedDRA theo hệ cơ quan và theo tần suất như sau:

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

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		VIACORAM (Perindopril/ Amlodipin)	Amlodipin	Perindopril
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh	Viêm mũi	-	Ít gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu ưa eosin	-	-	Ít gặp*
	Giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính	-	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Mất bạch cầu hạt hoặc giảm toàn thể huyết cầu	-	-	Rất hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu	-	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Thiếu máu tan huyết trên bệnh nhân thiếu hụt bẩm sinh G-6PDH	-	-	Rất hiếm gặp

Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	-	Rất hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu	Ít gặp	-	Ít gặp*
	Tăng glucose máu	Ít gặp	Rất hiếm gặp	-
	Hạ natri máu	-	-	Ít gặp*
	Hạ glucose máu	-	-	Ít gặp*
Rối loạn tâm thần	Thay đổi tâm trạng (bao gồm cả lo âu)	-	Ít gặp	Ít gặp
	Mất ngủ	-	Ít gặp	-
	Trầm cảm	-	Ít gặp	-
	Rối loạn giấc ngủ	-	-	Ít gặp
	Trạng thái lẩn lộn		Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt (đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị)	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
	Đau đầu (đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị)	-	Thường gặp	Thường gặp
	Buồn ngủ (đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị)	-	Thường gặp	Ít gặp*
	Rối loạn vị giác	-	Ít gặp	Thường gặp
	Dị cảm		Ít gặp	Thường gặp
	Ngát xiu	-	Ít gặp	Ít gặp*
	Giảm cảm giác	-	Ít gặp	-
	Run	-	Ít gặp	-
	Tăng trương lực cơ	-	Rất hiếm gặp	-

	Bệnh lý thần kinh ngoại biên	-	Rất hiếm gặp	-
	Tai biến mạch máu não có thể gây ra bởi việc hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	-	-	Rất hiếm gặp
	Hội chứng ngoại tháp	-	Chưa biết rõ	-
Rối loạn trên mắt	Suy giảm thị giác (bao gồm cả nhìn đôi)	-	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn tai và mê đạo	Ù tai	-	Ít gặp	Thường gặp
	Chóng mặt	-	-	Thường gặp
Rối loạn trên tim	Đánh trống ngực	-	Thường gặp	Ít gặp*
	Nhịp tim nhanh	-	-	Ít gặp*
	Đau thắt ngực	-	-	Rất hiếm gặp
	Nhồi máu cơ tim, có thể gây ra bởi việc hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	-	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Loạn nhịp (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	-	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn mạch	Đỏ bừng mặt	-	Thường gặp	-
	Hạ huyết áp (và các tác dụng liên quan đến hạ huyết áp)	-	Ít gặp	Thường gặp
	Viêm mạch	-	Rất hiếm gặp	Ít gặp*

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho	Thường gặp	Rất hiếm gặp	Thường gặp
	Khó thở	-	Ít gặp	Thường gặp
	Co thắt phế quản	-	-	Ít gặp
	Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin	-	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng	-	Thường gặp	Thường gặp
	Buồn nôn	-	Thường gặp	Thường gặp
	Nôn	-	Ít gặp	Thường gặp
	Khó tiêu	-	Ít gặp	Thường gặp
	Tiêu chảy	-	Ít gặp	Thường gặp
	Táo bón	-	Ít gặp	Thường gặp
	Thay đổi thói quen đi vệ sinh	-	Ít gặp	-
	Khô miệng	-	Ít gặp	Ít gặp
	Tăng sản nước	-	Rất hiếm gặp	
	Viêm tụy	-	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm dạ dày	-	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn gan mật	Viêm gan, vàng da	-	Rất hiếm gặp	-
	Viêm gan ly giải tế bào hoặc viêm gan ứ mật	-	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn	Ban đỏ, phát ban	-	Ít gặp	Thường gặp

da và mô dưới da	Ngứa	-	Ít gặp	Thường gặp
	Tăng tiết mồ hôi	-	Ít gặp	Ít gặp
	Rụng tóc	-	Ít gặp	-
	Ban xuất huyết	-	Ít gặp	-
	Đổi màu da	-	Ít gặp	-
	Bệnh bóng nước	-	-	Ít gặp*
	Phù mắt, đầu chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản	-	Rất hiếm gặp	Ít gặp
	Mề đay	-	Rất hiếm gặp	Ít gặp
	Phản ứng mẫn cảm với ánh sáng	-	Rất hiếm gặp	Ít gặp*
	Hồng ban đa dạng	Ít gặp	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Phù Quinck	-	Rất hiếm gặp	-
	Hội chứng Stevens-Johnson	-	Rất hiếm gặp	-
	Viêm da tróc vảy	-	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau lưng	-	Ít gặp	-
	Sưng mắt cá chân		Thường gặp	-
	Chuột rút	-	Ít gặp	Thường gặp
	Đau khớp, đau cơ	-	Ít gặp	Ít gặp*
Rối loạn thận và tiết	Rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, tăng số lần đi tiểu	-	Ít gặp	-

niệu	Suy giảm chức năng thận	-	-	Ít gặp
	Suy thận cấp	-	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương	-	Ít gặp	Ít gặp
	Nữ hóa tuyến vú	-	Ít gặp	-
Rối loạn chung và tại vị trí đưa thuốc	Phù	Thường gặp	Thường gặp	Ít gặp*
	Mệt mỏi	Ít gặp	Thường gặp	-
	Suy nhược	-	Ít gặp	Thường gặp
	Đau ngực	-	Ít gặp	Ít gặp*
	Ôm mệt	-	Ít gặp	Ít gặp*
	Đau	-	Ít gặp	-
Các xét nghiệm	Tăng cân, giảm cân	-	Ít gặp	
	Tăng ure máu	-	-	Ít gặp*
	Tăng creatinin máu	-	-	Ít gặp*
	Tăng bilirubin máu	-	-	Hiếm gặp
	Tăng men gan	-	Rất hiếm gặp	Hiếm gặp
	Giảm haemoglobin và giảm haematocrit	-	-	Rất hiếm gặp
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng	Ngã	-	-	Ít gặp*

* Tần suất xuất hiện các biến cố bất lợi được tính toán từ các thử nghiệm lâm sàng từ các báo cáo tự phát.

Thông tin bổ sung về dạng kết hợp perindopril/amlodipin:

Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng placebo thực hiện trong vòng 8 tuần đã ghi nhận phù ngoại biên, một phản ứng bất lợi đã được quan sát thấy của amlodipin, có tỷ lệ thấp hơn ở bệnh nhân dùng dạng phối hợp perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg so với ở bệnh nhân dùng amlodipin 5 mg đơn độc (tương ứng 1,6% và 4,9%).

Báo cáo về các phản ứng có hại nghi ngờ:

Các phản ứng bất lợi bị nghi ngờ được báo cáo sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Báo cáo này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo bất cứ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào về hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU

Chưa có kinh nghiệm về quá liều Viacoram.

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

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

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

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

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

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

Điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Nếu xuất hiện hạ huyết áp, nên để bệnh nhân ở nguyên tư thế sốc. Nếu có thể, cân nhắc truyền angiotensin

II và/hoặc các catecholamin đường tĩnh mạch. Có thể loại bỏ perindopril ra khỏi hệ thống tuần hoàn thông qua lọc máu. Táo nhịp được chỉ định trong trường hợp nhịp tim chậm không đáp ứng với điều trị. Nên tiếp tục theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ các chất điện giải và creatinin trong huyết thanh.

HẠN DÙNG

3 năm

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Dưới 30°C

NHÀ MÁY SẢN XUẤT

Servier (Ireland) Industries Ltd

Moneylands, Gorey Road

Arklow - Co. Wicklow

Ireland / Ailen

www.servier.vn

LES LABORATOIRES SERVIER
50, Rue Carnot
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

