

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

PINDOPRAM 10/10

Không dùng quá liều chỉ định

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén chứa:

Perindopril arginine (tương đương với 6,79 mg perindopril): 10 mg

Amlodipine (dưới dạng Amlodipine besilate 13,87 mg) : 10 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, PVP K30, Croscarmellose sodium, Aerosil, Magnesi stearat.

2. DẠNG BẢO CHẾ: viên nén

Viên nén hình elip, màu trắng, một mặt có vạch ngang.

3. CHỈ ĐỊNH:

PINDOPRAM 10/10 được dùng để điều trị tăng huyết áp và/hoặc bệnh động mạch vành ổn định ở những bệnh nhân đã dùng perindopril và amlodipine dưới dạng các viên riêng biệt cùng liều.

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Một viên mỗi ngày tốt nhất uống vào buổi sáng trước bữa ăn.

Thuốc dạng phối hợp cố định liều không thích hợp cho khởi trị.

Nếu cần thay đổi liều dùng, có thể điều chỉnh liều của PINDOPRAM 10/10 hoặc điều chỉnh từng thành phần dưới dạng phối hợp tự do có thể được cân nhắc.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận và lớn tuổi

Thải trừ của perindoprilat giảm ở bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân suy thận. Do đó việc theo dõi y tế thường xuyên sẽ bao gồm kiểm tra creatinin và kali.

Có thể dùng PINDOPRAM 10/10 trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 60 ml/phút, và không dùng cho bệnh nhân có độ thanh thải < 60 ml/phút. Ở những bệnh nhân này, việc điều chỉnh liều theo từng thành phần riêng biệt được khuyến cáo.

Amlodipine được dùng liều tương tự ở người lớn tuổi hoặc trẻ tuổi được dung nạp tương đương. Khoảng liều bình thường được khuyến cáo ở bệnh nhân lớn tuổi, nhưng cần thận trọng khi tăng liều.

Thay đổi nồng độ amlodipine huyết tương không liên quan đến mức độ suy thận. Amlodipine không được lọc loại.

Bệnh nhân suy gan

Khuyến cáo liều chưa được thiết lập ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa; do đó việc lựa chọn liều nên thận trọng và nên bắt đầu ở mức liều thấp nhất của khoảng liều. Để tìm được liều khởi đầu tối ưu và duy trì liều cho bệnh nhân suy gan, bệnh nhân nên được điều chỉnh liều dưới dạng phối hợp tự do của perindopril và amlodipine. Dược động học của amlodipine chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng. Amlodipine nên được khởi trị ở liều thấp nhất và chỉnh liều từ từ ở bệnh nhân suy gan nặng.

Đối tượng trẻ em

Không nên dùng PINDOPRAM 10/10 cho trẻ em và trẻ vị thành niên do hiệu quả và độ dung nạp của perindopril và amlodipine, trong dạng phối hợp, chưa được thiết lập trên đối tượng này.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Liên quan đến Perindopril

- Quá mẫn với perindopril hoặc với các thuốc ức chế enzyme chuyển khác.
- Tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển trước đó.
- Phù mạch do di truyền hoặc vô căn.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.
- Sử dụng đồng thời với thuốc chứa Aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73m²).
- Sử dụng đồng thời với valsartan/sacubitril: không nên bắt đầu điều trị bằng perindopril sớm hơn 36 giờ sau liều valsartan/sacubitril cuối cùng.
- Các điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm.
- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đáng kể dẫn đến còn chức năng thận một bên.

Liên quan đến amlodipine

- Hạ huyết áp nặng.
- Quá mẫn với amlodipine hoặc các dẫn chất dihydropyridin.
- Sốc, bao gồm cả sốc tim.
- Tắc nghẽn đường ra tâm thất trái (như hẹp động mạch chủ mức độ nặng).
- Suy tim có huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp.

Liên quan đến PINDOPRAM 10/10

- Tất cả các chống chỉ định liên quan đến từng thành phần, như đã liệt kê ở trên, đều được áp dụng cho viên thuốc phối hợp liều cố định PINDOPRAM 10/10.
- Quá mẫn với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tất cả các cảnh báo liên quan đến từng thành phần, như đã liệt kê ở bên dưới, đều được áp dụng cho viên thuốc phối hợp liều cố định PINDOPRAM 10/10.

Liên quan đến Perindopril

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 enzyme 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 PINDOPRAM 10/10 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 enzyme chuyển có thể tăng nguy cơ phù mạch khi dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển.

Phù mạch ở đường ruột hiếm khi được ghi nhận trên bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme 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 enzyme chuyển. Phù mạch đường ruột nên được xem xét trong các chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển có biểu hiện đau bụng.

Chống chỉ định phối hợp perindopril với sacubitril/ valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch. Liều đầu tiên của sacubitril/ valsartan phải cách liều cuối cùng của perindopril là 36 giờ. Nếu ngừng điều trị bằng sacubitril/ valsartan, liệu pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/ valsartan.

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzyme chuyển với thuốc ức chế NEP (ví dụ racecadotril) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Do đó, cần đánh giá lợi ích-nguy cơ một cách cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị với các thuốc ức chế NEP (như racecadotril) trên bệnh nhân đang dùng perindopril.

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (ví dụ sưng đường hô hấp hoặc lưỡi, có hoặc không có suy giảm hô hấp).

Phản ứng giải mẫn cảm trong quá trình lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL):

Hiếm khi gặp phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzyme chuyển trong quá trình lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphat. Có thể tránh được các phản ứng phản vệ bằng cách tạm thời ngừng dùng thuốc ức chế enzyme chuyển trước mỗi lần lọc loại.

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm:

Bệnh nhân dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển trong khi điều trị giải mẫn cảm (như nọc 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 enzyme 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 enzyme 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 perindopril cho bệnh nhân có bệnh mạch máu tạo keo, 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 perindopril 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).

Tăng huyết áp động mạch thận

Nguy cơ hạ huyết áp và suy thận sẽ tăng lên ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến còn chức năng thận một bên được điều trị bằng thuốc ức chế enzyme chuyển. Điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể là một yếu tố góp phần. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với những thay đổi nhỏ về creatinin huyết thanh, ngay cả ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên.

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

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzyme 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 enzyme chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren do đó không được khuyến cáo. Nêu 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 enzyme 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 aldosterone tiên phát

Bệnh nhân tăng aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp ức chế hệ thống renin-angiotensin. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân cường aldosteron tiên phát.

Phụ nữ có thai:

Không nên bắt đầu dùng ức chế enzyme chuyển trong thời kỳ mang thai. Trừ trường hợp việc tiếp tục sử dụng ức chế enzyme chuyển 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 ngừng ngay lập tức điều trị bằng ức chế enzyme chuyển và nếu có thể nên áp dụng một liệu pháp điều trị thay thế khác.

Thận trọng khi sử dụng

Hạ huyết áp:

Các thuốc ức chế enzyme chuyển có thể gây hạ huyết áp. Triệu chứng hạ huyết áp được ghi nhận là hiếm gặp trên bệnh nhân cao 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 PINDOPRAM 10/10.

Các cân nhắc tương 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 9mg/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 enzyme 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.

Suy thận

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinin < 60ml/phút), khuyến cáo điều chỉnh liều với từng thành phần.

Kiểm soát kali và creatinin thường xuyên là một phần của thực hành y khoa đối với bệnh nhân có chức năng thận suy giảm. 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 enzyme chuyển, đã ghi nhận hiện tượng tăng ure máu và creatinin huyết thanh, thường hồi phục sau khi ngừng 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.

Suy gan

Các thuốc ức chế enzyme 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 ức chế enzyme chuyển có vàng da và tăng enzyme gan rõ rệt nên ngừng dùng ức chế enzyme chuyển và được theo dõi y tế thích hợp.

Chứng tộc

Các thuốc ức chế enzyme 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 enzyme 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 ức chế enzyme chuyển. Ho có đặc điểm là ho khan, dai dẳng và hết sau khi ngừng điều trị. Ho gây ra bởi các thuốc ức chế enzyme chuyển nên được xem xét như một phần chuẩn 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, PINDOPRAM 10/10 có thể ức chế sự hình thành angiotensin II thứ phát để bù lại lượng renin bị giải phóng. Nên ngừng dùng PINDOPRAM 10/10 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 enzyme 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 enzyme chuyển khác, các thuốc đối kháng angiotensin II, acid acetylsalicylic > 3g/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 perindopril 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 ức chế enzyme chuyển.

Liên quan đến amlodipine

Thận trọng khi sử dụng

Độ an toàn và hiệu quả của amlodipine trong cơn tăng huyết áp kịch phát chưa được thiết lập.

Sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy tim

Nên điều trị thận trọng cho bệnh nhân suy tim.

Trong một nghiên cứu dài hạn, so sánh với giả dược thực hiện trên bệnh nhân suy tim nặng (phân độ NYHAIII-IV), các biến cố phù phổi đã được báo cáo cao hơn ở nhóm điều trị với amlodipine so với nhóm giả dược. Chẹn kênh canxi, bao gồm amlodipine, nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân có suy tim sung huyết do chúng có thể làm tăng nguy cơ của các biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong sau đó.

Sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan, thời gian bán thải của amlodipine kéo dài và diện tích dưới đường cong (AUC) cao hơn; khuyến cáo liều chưa được thiết lập. Vì thế nên bắt đầu điều trị cũng như khi tăng liều. Yêu cầu tăng liều chậm và kiểm soát chặt chẽ ở bệnh nhân suy gan nặng.

Sử dụng thuốc ở bệnh nhân lớn tuổi

Nên thận trọng khi tăng liều ở bệnh nhân lớn tuổi.

Sử dụng trên bệnh nhân suy thận

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

Liên quan tới PINDOPRAM 10/10

Tất cả các cảnh báo liên quan đến từng thành phần, như đã liệt kê ở trên, đều được áp dụng cho viên thuốc phối hợp liều cố định PINDOPRAM 10/10.

Thận trọng khi sử dụng

Tá dược

Do sự có mặt của lactose, bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp như kém dung nạp galactose, kém hấp thu glucose - galactose hoặc thiếu hụt enzyme Lapp lactase không nên dùng sản phẩm thuốc này.

Tương tác

Việc sử dụng đồng thời PINDOPRAM 10/10 với lithi, các thuốc lợi tiểu chứa kali hoặc các muối bổ sung kali, hoặc dantrolen không được khuyến cáo.

Cảnh báo tá dược natri: Thuốc này có chứa 0,62 mg natri, ít hơn 1mmol (23mg)/ liều, có nghĩa là về cơ bản được coi là “không chứa natri”

7. SỬ DỤNG CHO NGƯỜI MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng khi mang thai

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 PINDOPRAM 10/10 trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Chỉ định dùng PINDOPRAM 10/10 trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Liên quan đến Perindopril

Không khuyến cáo dùng thuốc ức chế enzyme chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Chỉ định dùng thuốc ức chế enzyme chuyển trong 3 tháng giữa và 3 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 enzyme 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 enzyme 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 enzyme chuyển ngay lập tức và nếu có thể nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Việc dùng thuốc ức chế enzyme 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 enzyme 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 enzyme chuyển nên được theo dõi chặt nguy cơ hạ huyết áp.

Liên quan đến amlodipine

Độ an toàn của amlodipine 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 cho con bú

Không khuyến cáo dùng PINDOPRAM 10/10 trong thời kỳ cho con bú. Do đó, quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng PINDOPRAM 10/10 dựa vào mức độ quan trọng của liệu pháp điều trị này trên người mẹ.

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 Amlodipine

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

Khả năng sinh sản:

Liên quan đến perindopril:

Không có sự ảnh hưởng đến quá trình sinh sản hoặc khả năng sinh sản.

Liên quan đến amlodipine

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 amlodipine 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.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC KHI VẬN HÀNH MÁY MÓC TÀU XE:

Chưa có các nghiên cứu được thực hiện về ảnh hưởng của PINDOPRAM 10/10 trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Amlodipine có thể ảnh hưởng nhẹ đến trung bình trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nếu bệnh nhân bị chóng mặt đầu đầu, mệt mỏi, kiệt sức hoặc buồn nôn, khả năng phản ứng có thể bị suy giảm.

Khuyến cáo thận trọng khi dùng PINDOPRAM 10/10, đặc biệt khi bắt đầu điều trị.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Liên quan đến perindopril

Các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) bằng cách sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzyme 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 liệu pháp có thể làm tăng khả năng bị tăng kali máu: aliskiren, các muối kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali, các thuốc ức chế enzyme chuyển, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II, các thuốc NSAID, các thuốc heparin, các chất ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus,

trimethoprim và dạng phối hợp liều với sulfamethoxazol (Co-trimoxazole). Sự kết hợp của những thuốc này làm tăng nguy cơ bị tăng kali máu.

Thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch

- **Sacubitril/ valsartan:** Chống chỉ định sử dụng đồng thời perindopril với sacubitril/ valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch. Không nên bắt đầu điều trị bằng sacubitril/ valsartan trong vòng 36 giờ sau liều điều trị cuối cùng có chứa perindopril. Điều trị bằng perindopril không nên bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril / valsartan.

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzyme chuyển với racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptin (ví dụ: linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể dẫn đến tăng nguy cơ phù mạch.

Phối hợp chống chỉ định

Thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch

- **Sacubitril/ valsartan:** Chống chỉ định sử dụng đồng thời perindopril với sacubitril/ valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch. Không nên bắt đầu điều trị bằng sacubitril/ valsartan trong vòng 36 giờ sau liều điều trị cuối cùng có chứa perindopril. Điều trị bằng perindopril không nên bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril / valsartan.

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzyme chuyển với racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptin (ví dụ: linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể dẫn đến tăng nguy cơ phù mạch.

- Aliskiren

Nguy cơ tăng kali huyết, suy giảm chức năng thận, bệnh lý tim mạch và tử vong tăng ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận.

- Điều trị ngoài cơ thể

Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến máu tiếp xúc với các bề mặt mang điện tích âm, chẳng hạn như thẩm tách hoặc lọc máu bằng một số màng lọc tốc độ cao nhất định (ví dụ màng polyacrylonitril) và loại bỏ lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphat, được chống chỉ định do làm tăng nguy cơ phản ứng miễn dịch. Nếu cần phải điều trị theo phương pháp này, cần cân nhắc sử dụng một loại màng lọc máu khác hoặc một thuốc chống tăng huyết áp khác.

Phối hợp không được khuyến cáo

Aliskiren

Ở những bệnh nhân không bị tiểu đường hoặc suy thận, nguy cơ bị tăng kali huyết, suy giảm chức năng thận, tỷ lệ bệnh tật và tử vong do tim mạch tăng lên.

Điều trị phối hợp giữa thuốc ức chế enzyme chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin:

Đã có báo cáo trong y văn ở những bệnh nhân được chẩn đoán xơ vữa động mạch, suy tim hoặc bệnh nhân tiểu đường có tổn thương nội tạng, việc điều trị đồng thời giữa thuốc ức chế enzyme chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin có liên quan đến tần suất bị hạ huyết áp, ngất, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) cao hơn so với sử dụng duy nhất một thuốc tác động lên hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Phong tỏa kép (ví dụ kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển với một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) nên được hạn chế ở các trường hợp cụ thể kèm theo đối chọi chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.

Estramustine:

Nguy cơ gia tăng các tác dụng phụ như phù mạch thần kinh (phù mạch).

Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: triamterenc, amiloride, v.v), muối kali:

Tăng kali huyết (có khả năng gây tử vong), đặc biệt trong bệnh cảnh suy thận (tăng kali huyết cộng hợp). Không khuyến cáo kết hợp perindopril và các thuốc này. Tuy nhiên, nếu dùng đồng thời được chỉ định, cần thận trọng và thường xuyên theo dõi kali huyết thanh. Về việc sử dụng spironolactone trong bệnh suy tim, hãy xem phần "Các phối hợp có lưu ý khi sử dụng".

Lithi: Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithi với chất ức chế enzyme chuyển. Không khuyến cáo sử dụng perindopril cùng lithi. Nếu việc phối hợp này là cần thiết, cần theo dõi chặt nồng độ lithi huyết thanh.

Phối hợp cần đặc biệt thận trọng

Các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc uống hạ đường huyết): Các nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng việc kết hợp thuốc ức chế enzyme chuyển và thuốc chống tiểu đường (insulin, thuốc uống hạ đường huyết) có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết kèm nguy cơ hạ đường huyết. Hiện tượng này dường như xảy ra nhiều hơn trong những tuần đầu khi điều trị phối hợp và ở những bệnh nhân suy thận.

Thuốc lợi tiểu không giữ kali

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những người bị giảm thể tích tuần hoàn và / hoặc mất muối, có thể bị giảm huyết áp mạnh sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzyme chuyển. Tác dụng hạ huyết áp có thể bị giảm khi ngừng thuốc lợi tiểu. Cần tăng thể tích máu hoặc bổ sung muối trước khi bắt đầu điều trị với liều thấp và tăng dần của perindopril.

Trong tăng huyết áp động mạch, khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó có thể gây giảm thể tích tuần hoàn và / hoặc mất muối, nên ngừng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế enzyme chuyển; trong trường hợp này, có thể dùng lại thuốc lợi tiểu không giữ kali hoặc bắt đầu dùng thuốc ức chế enzyme chuyển với liều thấp sau đó tăng dần.

Trong điều trị suy tim sung huyết bằng thuốc lợi tiểu, nên bắt đầu dùng thuốc ức chế enzyme chuyển với liều rất thấp, sau đó giảm liều của thuốc lợi tiểu không giữ kali đi kèm.

Trong mọi trường hợp, nên theo dõi chức năng thận (mức creatinin) trong những tuần đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzyme chuyển.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenone, spironolactone)

Với eplerenone và spironolactone ở liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày và với liều thấp của chất ức chế enzyme chuyển:

Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu <40%, và đã được điều trị trước đó bằng thuốc ức chế enzyme chuyển và thuốc lợi tiểu quai, có nguy cơ tăng kali huyết, có khả năng gây tử vong, đặc biệt là trong trường hợp không tuân thủ các khuyến nghị kê đơn về sự phối hợp này. Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp, cần kiểm tra loại trừ tăng kali huyết và suy thận.

Kiểm soát chặt chẽ kali huyết thanh và creatinin huyết thanh được khuyến cáo mỗi tuần một lần trong tháng đầu điều trị và mỗi tháng một lần trong những tháng tiếp theo.

Racecadotril

Thuốc ức chế enzyme chuyển (ví dụ perindopril) được biết là gây phù mạch. Nguy cơ này có thể tăng cao khi sử dụng đồng thời với racecadotril (một thuốc dùng để chống tiêu chảy cấp).

Các chất ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc ức chế mTOR dùng đồng thời với perindopril có thể tăng nguy cơ bị phù mạch.

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

Phối hợp cần cân nhắc

Các Gliptin (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin): tăng nguy cơ phù nề do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) làm giảm hoạt tính của gliptin ở bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc ức chế enzyme chuyển.

Các thuốc giống giao cảm:

Các thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzyme chuyển.

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 enzyme chuyển bao gồm cả perindopril.

Liên quan đến amlodipine

Phối hợp không được khuyến cáo

Dantrolen (truyền tĩnh mạch):

Trên động vật, rung thất và trụ tim 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 một thuốc chặn kênh canxi ví dụ như amlodipine với dantrolen trên bệnh nhân có khả năng tăng thân nhiệt ác tính và trong điều trị tăng thân nhiệt ác tính.

Phối hợp cần đặc biệt thận trọng

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4:

Khi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 đã biết, nồng độ amlodipine trong huyết tương có thể thay đổi. Do đó, cần kiểm soát huyết áp và cân nhắc điều chỉnh liều trong và sau khi phối hợp thuốc, đặc biệt là với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 (như rifampicin, hypericum perforatum).

Các thuốc ức chế CYP3A4:

Sử dụng đồng thời amlodipine 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 amlodipine. 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.

Tăng nguy cơ hạ huyết áp ở những bệnh nhân dùng clarithromycin với amlodipine. Nên theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này khi amlodipine được dùng đồng thời với clarithromycin.

Phối hợp cần cân nhắc

Hiệu quả hạ huyết áp của amlodipine cộng thêm với hiệu quả hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Tacrolimus:

Amlodipine có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu khi dùng đồng thời. Để tránh độc tính của tacrolimus cần thường xuyên theo dõi nồng độ trong máu của tacrolimus và điều chỉnh liều nếu cần.

Chất ức chế mTOR:

Chất ức chế mTOR như sirolimus, temsirolimus và everolimus là cơ chất của CYP3A. Vì amlodipine là một chất ức chế CYP3A yếu nên nó có thể làm tăng mức độ tiếp xúc với các chất ức chế mTOR khi sử dụng đồng thời.

Ciclosporin:

Không có nghiên cứu tương tác nào được tiến hành với ciclosporin và amlodipine ở những người tình nguyện khỏe mạnh hoặc các quần thể khác, ngoại trừ những bệnh nhân đã trải qua ghép thận; nồng độ tối thiểu của ciclosporin sau đó đã được quan sát thấy thay đổi (trung bình từ 0% đến 40%). Nồng độ ciclosporin nên được theo dõi ở những đối tượng được hưởng lợi từ ghép thận và được điều trị bằng amlodipine và nên xem xét giảm liều ciclosporin nếu cần.

Simvastatin:

Điều trị phối hợp đa liều amlodipine 10 mg với simvastatin 80 mg làm tăng 77% nồng độ simvastatin so với điều trị simvastatin đơn thuần. Liều simvastatin hàng ngày nên được giới hạn ở mức 20 mg ở những bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine.

Các phối hợp khác

Trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, Amlodipine không ảnh hưởng đến dược động học của atorvastatin, digoxin, warfarin.

Dùng amlodipine với bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm không được khuyến cáo do sinh khả dụng của amlodipine có thể tăng lên trên một số bệnh nhân dẫn đến làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc.

Liên quan đến PINDOPRAM 10/10

Phối hợp cần đặc biệt thận trọng

Baclofen

Tăng tác dụng hạ huyết áp. Kiểm soát huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp nếu cần thiết.

Phối hợp cần cân nhắc

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 perindopril và amlodipine. 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 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 hiệu quả chống tăng huyết áp của amlodipine.

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

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

Tương kỵ: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

a. Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng bất lợi hay gặp nhất thường được báo cáo riêng rẽ với perindopril và amlodipine là: phù nề, buồn ngủ, chóng mặt, nhức đầu (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị), rối loạn vị giác, dị cảm, suy giảm thị lực (bao gồm cả chứng nhìn đôi), ù tai, chóng mặt, đánh trống ngực, đỏ bừng, hạ huyết áp (và các tác dụng có liên quan đến hạ huyết áp), khó thở, ho, đau bụng, buồn nôn, nôn mửa, khó tiêu, thay đổi thói quen đi vệ sinh, tiêu chảy, táo bón, ngứa, phát ban, ngoại ban, sưng khớp (sưng mắt cá chân), co thắt cơ, mệt mỏi, suy nhược.

b. Bảng liệt kê các tác dụng bất lợi

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

Rất phổ biến (>1/10); thường gặp (>1/100 đến <1/10); ít gặp (>1/1000 đến <1/100); hiếm gặp (>1/10000 đến <1/1000); rất hiếm gặp (<1/10000); chưa 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	
		amlodipine	perindopril
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	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 đặc hiệu do enzyme trên bệnh nhân thiếu hụt G-6PDH bẩm sinh	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	quá mẫn cảm	Rất hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn chuyển	Hạ đường huyết	-	Ít gặp*

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		amlodipine	perindopril
hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu, có thể hồi phục khi ngừng điều trị	-	Ít gặp*
	Hạ natri máu	-	Ít gặp*
	Tăng đường huyết	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Ít gặp	-
	Thay đổi tâm trạng (bao gồm cả lo âu)	Ít gặp	Ít gặp
	Trầm cảm	Ít gặp	-
	Rối loạn giấc ngủ	-	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Buồn ngủ (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị)	Thường gặp	Ít gặp*
	Chóng mặt (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị)	Thường gặp	Thường gặp
	Nhức đầu (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị)	Thường gặp	Thường gặp
	Rối loạn vị giác	Ít gặp	Thường gặp
	Run	Ít gặp	-
	Giảm cảm giác	Ít gặp	-
	Dị cảm	Ít gặp	Thường gặp
	Ngất	Ít gặp	Ít gặp*
	Lú lẫn	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Tăng trương lực cơ	Rất hiếm gặp	-
	Bệnh lý thần kinh ngoại biên	Rất hiếm gặp	-
	Tai biến mạch máu não, có thể thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	-	Rất hiếm gặp
	Rối loạn ngoại tháp (Hội chứng ngoại tháp)	Chưa rõ	-
Rối loạn trên mắt	Suy giảm thị lực	Thường gặp	Thường gặp
	Chứng nhìn đôi	Thường gặp	-
Rối loạn tai và mê đạo	Ù tai	Ít gặp	Thường gặp
	Chóng mặt	-	Thường gặp
Bệnh tim	Đánh trống ngực	Thường gặp	Ít gặp *
	Nhịp tim nhanh	-	Ít gặp *

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		amlodipine	perindopril
	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
	Rối loạn nhịp (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	Ít gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn mạch	Đỏ mắt	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
	Hội chứng Raynaud	-	Chưa rõ
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Thường gặp	Thường gặp
	Ho	Ít gặp	Thường gặp
	Có thắt phế quản	-	Ít gặp
	Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Tăng sản nước	Rất hiếm gặp	-
	Đau bụng	Thường gặp	Thường gặp
	Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp
	Nôn mửa	Ít gặp	Thường gặp
	Chứng khó tiêu	Thường gặp	Thường gặp
	Thay đổi thói quen đi vệ sinh	Thường gặp	-
	Khô miệng	Ít gặp	Ít gặp
	Bệnh tiêu chảy	Thường gặp	Thường gặp
	Táo bón	Thường gặp	Thường 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
	Tăng enzyme gan (phần lớn liên quan đến ứ	Rất hiếm gặp	-

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		amlodipine	perindopril
	mật)		
Rối loạn da và mô dưới da	Phù Quinck	Rất hiếm gặp	-
	Phù mạch ở mặt, tứ chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản	Rất hiếm gặp	Ít gặp
	Hồng ban đa dạng	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Rụng tóc	Ít gặp	-
	Ban xuất huyết	Ít gặp	-
	Thay đổi màu da	Ít gặp	-
	Tăng tiết mồ hôi	Ít gặp	Ít gặp
	Ngứa	Ít gặp	Thường gặp
	Ban đỏ, phát ban	Ít gặp	Thường gặp
	Mề đay	Ít gặp	Ít gặp
	Phản ứng nhạy cảm ánh sáng	Rất hiếm gặp	Ít gặp *
	Bệnh Pemphigoid bong nước	-	Ít gặp *
	Làm trầm trọng thêm bệnh vẩy nến	-	Hiếm gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson	Rất hiếm gặp	-
	Viêm da tróc vảy	Rất hiếm gặp	-
	Hoại tử da nhiễm độc	Chưa rõ	-
Rối loạn cơ xương và hệ thống	Sưng khớp (sưng mắt cá chân)	Thường gặp	-
	Đau khớp	Ít gặp	Ít gặp *
	Đau cơ	Ít gặp	Ít gặp *
	Chuột rút	Thường gặp	Thường gặp
	Đau lưng	Ít gặp	-
Rối loạn thận và tiết niệu	Rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, tiểu nhiều	Ít gặp	-
	Suy thận	-	Ít gặp
	Suy thận cấp	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương dương	Ít gặp	Ít gặp
	Nữ hóa tuyến vú	Ít gặp	-
Các rối loạn chung	Phù nề	Rất phổ biến	-

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		amlodipine	perindopril
	Phù ngoại vi	-	Ít gặp *
	Mệt mỏi	Thường gặp	-
	Đau ngực	Ít gặp	Ít gặp*
	Suy nhược	Thường gặp	Thường gặp
	Đau	Ít gặp	-
	Ôm mặt	Ít gặp	Ít gặp*
	Sốt	-	Ít gặp*
Các xét nghiệm	Tăng cân, giảm cân	Ít gặp	-
	Ure máu tăng	-	Ít gặp*
	Tăng Creatinin máu	-	Ít gặp*
	Bilirubin máu tăng	-	Hiếm gặp
	Tăng enzyme gan	-	Hiếm gặp
	Giảm huyết sắc tố và giảm hematocrit	-	Rất hiếm gặp
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng chung	Ngã	-	Ít gặp*

*: tần số ước lượng từ các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho các phản ứng bất lợi được phát hiện từ các báo cáo tự phát.

Các ca SIADH (hội chứng bài tiết hormone chống lợi tiểu không phù hợp) đã được báo cáo với các ức chế enzyme chuyển khác. SIADH có thể coi là rất hiếm nhưng biến chứng có thể liên quan đến ức chế enzyme chuyển bao gồm perindopril.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia”.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Chưa có kinh nghiệm về quá liều PINDOPRAM 10/10.

Đối với amlodipine, 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 phản 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 amlodipine 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 amlodipine 10mg đã cho thấy làm giảm tỷ lệ hấp thu của amlodipine. Lọc máu không có hiệu quả do amlodipine 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 enzyme 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 tư thế chống 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. Tạo 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.

12. DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý điều trị: thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin và phong bế kênh canxi.

Mã ATC: C09BB04

Perindopril

Cơ chế tác dụng:

Perindopril là chất ức chế enzyme, enzyme này chuyển angiotensin I thành angiotensin II (enzyme chuyển angiotensin). Enzyme chuyển là một exopeptidase chuyển angiotensin I thành chất gây co mạch là angiotensin II cũng như gây kích thích sự giải phóng của bradykinin (là chất làm giãn mạch) để thành các heptapeptid mất hoạt tính, ức chế enzyme chuyển angiotensin sẽ làm giảm nồng độ angiotensin II trong huyết tương, kéo theo làm tăng hoạt tính renin huyết tương (do cơ chế điều hòa ngược của sự tiết renin) và làm giảm tiết aldosterone. Vì enzyme chuyển angiotensin làm mất hoạt tính của bradykinin, nên ức chế enzyme chuyển angiotensin sẽ làm tăng hoạt tính của hệ kallikrein-kinin tại chỗ và toàn thân (và do đó cũng làm hoạt hóa hệ prostaglandin). Có khả năng là cơ chế này đã góp

phần vào tác dụng làm hạ huyết áp của các thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin và một phần chịu trách nhiệm về một số tác dụng phụ của perindopril (ví dụ: ho).

Perindopril có hiệu lực là nhờ chất chuyển hoá Perindoprilat có hoạt tính. Các chất chuyển hoá khác không còn hoạt tính invitro.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Tăng huyết áp

Perindopril có hiệu lực ở mọi mức của tăng huyết áp: nhẹ, vừa, nặng; có quan sát thấy giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở cả hai tư thế nằm ngửa và đứng.

Perindopril làm giảm sự đề kháng mạch ngoại biên, dẫn tới làm giảm huyết áp. Kết quả là tăng dòng máu ngoại biên mà không có tác dụng trên tần số tim.

Dòng máu qua thận cũng tăng, nhưng tốc độ lọc cầu thận (GFR) thường không đổi.

Tác dụng chống tăng huyết áp đạt tối đa trong khoảng 4 – 6 giờ sau khi dùng liều đơn, và được duy trì ít nhất 24 giờ; tác dụng này là khoảng 87% - 100% của tác dụng đỉnh.

Sự hạ huyết áp xảy ra nhanh. Với bệnh nhân có đáp ứng, sự bình thường hóa huyết áp đạt được sau 1 tháng và tồn tại mà không gặp hiện tượng quen thuốc nhanh (tachphylaxis).

Ngưng dùng thuốc không dẫn tới hiện tượng huyết áp tăng trở lại (rebound effect).

Perindopril làm giảm phì đại thất trái.

Ở người, perindopril được xác nhận là có hoạt tính giãn mạch, cải thiện được sự mềm dẻo của động mạch lớn và làm giảm tỷ số lớp áo giữa của thành mạch/lòng mạch ở các động mạch nhỏ.

Bệnh động mạch vành ổn định

Nghiên cứu EUROPA là một nghiên cứu quốc tế, đa trung tâm, có kiểm chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên hoá, kéo dài trong 4 năm.

12218 bệnh nhân trên 18 tuổi được chỉ định một cách ngẫu nhiên, hoặc dùng 8mg perindopril tertbutylamin (tương đương với 10mg perindopril arginin) (n=6110) hoặc giả dược (n=6108).

Nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu có bằng chứng về bệnh động mạch vành và không có dấu hiệu lâm sàng của suy tim. Nhìn chung, 90% bệnh nhân có nhồi máu cơ tim trước đó và/hoặc sự tái thông mạch vành trước đó.

Đa số bệnh nhân dùng thuốc nghiên cứu thêm vào liệu pháp thường quy bao gồm thuốc ức chế tiêu cầu, thuốc hạ lipid, và thuốc chẹn beta.

Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả chủ yếu là sự kết hợp của tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và/hoặc ngưng tim với sự hồi sức thành công. Điều trị với 8mg perindopril tertbutylamin (tương đương với 10mg perindopril arginin)/ngày dẫn đến sự giảm tuyệt đối có ý nghĩa trong các mục tiêu chính là 1.9% (giảm nguy cơ tương đối 20%, 95%CI [9.4; 28.6] - $p < 0.001$).

Với bệnh nhân có tiền sử bệnh nhồi máu cơ tim và/hoặc tái thông mạch, sự giảm tuyệt đối 2.2% tương ứng với giảm nguy cơ tương đối 22.4% (95% CI [12.0; 31.16] - $p < 0.001$) trong các mục tiêu chính so với giả dược.

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

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

Do đó không nên sử dụng đồng thời các thuốc chất ức chế enzyme 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 chất ức chế enzyme 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.

Amlodipine

Cơ chế tác dụng

Amlodipine là chất ức chế dòng ion canxi đi vào, thuộc nhóm dihydropyridine (chẹn kênh canxi hoặc đối kháng ion canxi) và ức chế dòng ion canxi đi vào tim và cơ trơn của mạch máu.

Cơ chế chống tăng huyết áp của amlodipine là do tác dụng trực tiếp làm giãn cơ trơn mạch máu. Cơ chế chính xác mà amlodipine làm giảm cơn đau thắt ngực chưa được xác định đầy đủ, nhưng amlodipine làm giảm tổng gánh nặng thiếu máu cục bộ nhờ 2 tác dụng sau đây:

- Amlodipine làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên và do đó làm giảm toàn bộ sự đề kháng ở ngoại biên chống lại sức co bóp của tim (hậu gánh). Vì tần số tim vẫn duy trì ổn định, tim làm việc trong tình trạng không quá tải sẽ làm giảm sự tiêu thụ năng lượng ở cơ tim và làm giảm nhu cầu oxy cho tim.

- Cơ chế tác dụng của amlodipine có thể cũng làm giãn các động mạch vành lớn và các tiểu động mạch vành, cả ở vùng bình thường và vùng thiếu máu cục bộ. Sự giãn mạch sẽ làm tăng cung cấp oxy ở cơ tim của bệnh nhân có co thắt động mạch vành (đau thắt ngực Prinzmetal hoặc đau thắt ngực biến thể).

Với bệnh nhân có tăng huyết áp, liều một lần mỗi ngày đã làm giảm huyết áp đáng kể ở cả hai tư thế nằm ngửa và tư thế đứng trong suốt 24 giờ. Do bắt đầu tác dụng chậm, nên sự hạ huyết áp cấp tính không phải là bệnh cảnh do dùng amlodipine.

Với bệnh nhân đau thắt ngực, mỗi ngày một lần dùng amlodipine sẽ làm tăng tổng thời gian luyện tập, làm chậm thời gian khởi phát đau thắt ngực và làm chậm thời gian xuất hiện ST chênh xuống 1mm và còn làm giảm tần số cơn đau thắt ngực và giảm nhu cầu dùng viên nén glyceryl trinitrat.

Amlodipine không gây tác dụng có hại về chuyển hóa hoặc gây thay đổi lipid trong huyết tương và thích hợp để dùng cho các bệnh nhân hen, tiểu đường, gut.

Bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD):

Hiệu quả của amlodipine trong phòng ngừa biến cố trên bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD) đã được đánh giá trên một nghiên cứu độc lập, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả dược với 1997 bệnh nhân: So sánh amlodipine với enalapril nhằm hạn chế sự xuất hiện của huyết khối (CAMELOT). Trong tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu, bên cạnh điều trị chuẩn bằng statin, chẹn beta, thuốc lợi tiểu và aspirin, trong vòng 2 năm, có 663 bệnh nhân điều trị bằng amlodipine 5 - 10mg, 673 bệnh nhân điều trị bằng enalapril 10 - 20mg, và 655 bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Kết quả chính được trình bày trong bảng 1. Kết quả này cho thấy điều trị với amlodipine giúp làm giảm số lần nhập viện vì đau thắt ngực và giúp làm giảm số ca tái thông mạch trên bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD).

Bảng 1. Số trường hợp gặp các biến cố lớn trong nghiên cứu CAMELOT					
Tỷ lệ biến cố tim mạch. No (%)				Amlodipine so với giả dược	
Kết quả chính	Amlodipine	Giả dược	Enalapril	Tỷ số chênh (Khoảng tin cậy 95% CI)	Giá trị P

Mục tiêu chính Biến cố tim mạch	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	0.003
Từng yếu tố riêng lẻ Tái thông mạch vành	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	0.03
Nhập viện vì đau thắt ngực	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	0.002
Nhồi máu cơ tim không tử vong	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	0.37
Đột quỵ hoặc thiếu máu não thoáng qua	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	0.15
Tử vong tim mạch	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	0.27
Nhập viện do suy tim sung huyết	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	0.46
Ngưng tim có hồi sức thành công	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	0.04
Khởi phát bệnh mạch máu ngoại biên	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2,6 (0.50-13.4)	0.24

Điều trị trên bệnh nhân suy tim

Những nghiên cứu huyết động và những nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng dựa vào khả năng gắng sức ở bệnh nhân suy tim với NYHA độ II - IV cho thấy amlodipine không dẫn tới những suy giảm trên lâm sàng khi được đo bằng phương pháp dung nạp gắng sức, phân suất tổng máu thất trái và triệu chứng học lâm sàng.

Nghiên cứu có đối chứng với giả dược (PRAISE) được thiết kế để đánh giá bệnh nhân suy tim NYHA độ III - IV sử dụng digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế enzyme chuyển cho thấy amlodipine không làm tăng nguy cơ xảy ra tử suất hay nguy cơ xảy ra bệnh suất-tử suất phối hợp do suy tim.

Trong một nghiên cứu có kiểm chứng với giả dược, theo dõi dài hạn (PRAISE-2) của amlodipine trên bệnh nhân suy tim độ III - IV, không có triệu chứng lâm sàng hoặc có gợi ý/hoặc có triệu chứng thiếu máu cơ tim - những bệnh nhân này được sử dụng liều ổn định của thuốc ức chế enzyme chuyển dipoxin và thuốc lợi tiểu thì amlodipine không có tác động lên tử vong tim mạch toàn bộ. Trong dân số này, amlodipine liên quan tới việc tăng các báo cáo phù phổi.

Điều trị dự phòng cơn đau tim (ALLHAT)

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi về tử vong và bệnh tật tên là ALLHAT được tiến hành để so sánh các thuốc mới: Amlodipine 2.5 – 10 mg/ngày (thuốc chẹn kênh canxi) hoặc lisinopril 10 – 40 mg/ngày (ức chế enzyme chuyển), so với thuốc lợi niệu thiazid, chlorthalidone 12.5 – 25 mg/ngày cho các trường hợp tăng huyết áp từ nhẹ tới trung bình.

Tổng cộng có 33357 bệnh nhân tăng huyết áp ở độ tuổi ≥ 55 được chọn ngẫu nhiên vào nghiên cứu và tuân thủ chế độ nghiên cứu trong 4.9 năm. Những bệnh nhân này phải có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ về bệnh động mạch vành, bao gồm: đã có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc tiền sử bị đột quỵ trên 6 tháng trước khi tham gia nghiên cứu, hoặc có bệnh sử bị bệnh động mạch vành, vừa xơ động mạch (51.5%), đái tháo đường tuýp II (36.1%), HDL-C < 35 mg/dl (11.6%), phì đại tâm thất trái được chuẩn đoán bằng điện tâm đồ hoặc bằng siêu âm tim (20.9%), đang hút thuốc lá (21.9%).

Tiêu chí chính là tổng hợp bệnh động mạch vành gây tử vong, hoặc nhồi máu cơ tim không tử vong. Không có sự khác biệt đáng kể về hiệu quả giữa liệu pháp amlodipine với liệu pháp chlorthalidone; RR 0.98 (95% CI [0.90 -1.07], $p=0.65$). Trong các tiêu chí phụ, người ta nhận thấy các trường hợp suy tim (một thành phần trong tiêu chí liên quan đến tim mạch) ở nhóm dùng amlodipine cao hơn hẳn so với nhóm dùng chlorthalidone (10.2% so với 7.7%, RR 1.38, (95% CI [1.25 -1.52] - $p < 0.001$). Tuy nhiên, không có khác biệt rõ rệt về tử vong do mọi nguyên nhân giữa 2 nhóm trị liệu (amlodipine so với chlorthalidone, RR 0.96 (95% CI [0.89 -1.02] - $p=0.20$).

13. DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Tốc độ và mức độ hấp thu của amlodipine và perindopril trong viên PINDOPRAM 10/10 không khác nhau rõ rệt so với tốc độ và mức độ hấp thu của amlodipine và perindopril dùng riêng biệt trong từng viên.

Perindopril

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

Perindopril là một tiền chất thuốc; 27% của liều perindopril vào được tuần hoàn máu dưới dạng chất chuyển hoá perindoprilat có hoạt tính. Cùng với perindoprilat có hoạt tính, perindopril cho 5 chất chuyển hoá không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của perindoprilat đạt được trong vòng 3 - 4 giờ.

Việc ăn thức ăn làm giảm sự chuyển đổi thành perindoprilat, do vậy làm giảm sinh khả dụng của chất này, do đó phải uống perindopril arginin với một liều duy nhất trong ngày vào buổi sáng trước bữa ăn. Đã chứng minh có mối liên quan tuyến tính giữa liều dùng perindopril và nồng độ của thuốc trong huyết tương.

Thể tích phân bố là khoảng 0.2 lít/kg đối với perindoprilat không gắn kết. Protein gắn kết perindoprilat chiếm 20% protein huyết tương, chủ yếu vào enzym chuyển dạng angiotensin, nhưng phụ thuộc vào nồng độ. Perindoprilat được thải trừ vào trong nước tiểu và thời gian bán thải của phần không liên kết là khoảng 17 giờ, dẫn đến trạng thái ổn định trong vòng 4 ngày.

Sự đào thải của perindoprilat giảm ở người cao tuổi và ở bệnh nhân có suy tim hoặc suy thận. Vì vậy thường cần theo dõi lượng creatinin máu, kali máu.

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

Động học của perindopril thay đổi ở bệnh nhân xơ gan; độ thanh lọc qua gan ở dạng tiền chất giảm một nửa. Tuy vậy, lượng perindoprilat được tạo thành không giảm và do đó không cần hiệu chỉnh liều.

Amlodipine

Sau khi uống với liều điều trị, amlodipine hấp thu tốt, đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khi dùng 6 -12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối là 64 - 80%. Thể tích phân bố (Vd) khoảng 21 lít/kg. Nghiên cứu in vitro cho thấy khoảng 97,5% amlodipine lưu thông có gắn với protein huyết tương.

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

Thời gian bán thải cuối cùng khoảng 35 - 50 giờ và ổn định với cách uống một liều duy nhất trong ngày. Amlodipine chuyển hóa phần lớn ở gan để cho các chất chuyển hóa mất hoạt tính, có 10% amlodipine dưới dạng chưa chuyển hóa và 60% chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu.

Với người cao tuổi: thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipine ở người cao tuổi là tương đương khi so sánh với người trẻ tuổi. Sự thanh lọc của amlodipine có khuynh hướng giảm kéo theo tăng AUC và kéo dài thời gian bán thải ở bệnh nhân cao tuổi. Trong nghiên cứu theo phần nhóm tuổi, bệnh nhân suy tim cao tuổi có tăng AUC và thời gian bán thải.

Với người suy chức năng gan: Có rất ít dữ liệu lâm sàng về việc dùng amlodipine trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan thấy có giảm độ thanh thải amlodipine, do đó làm kéo dài thời gian bán hủy và tăng AUC khoảng 40 - 60%.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Vi 10 viên, hộp 3 vi Alu/Alu.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ

Trụ sở: Số 93 Linh Lang, Phường Cống Vị, Quận Ba Đình, Hà Nội

Địa chỉ nhà máy: Chi nhánh công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ,

Lô M1 đường N3, Khu công nghiệp Hòa Xá, Nam Định

Điện thoại: 024.37666912 - 0228.3670733