

Rx

CO-AMLESSA 2 MG/5 MG/0.625 MG TABLETS
CO-AMLESSA 4 MG/5 MG/1.25 MG TABLETS
CO-AMLESSA 4 MG/10 MG/1.25 MG TABLETS
CO-AMLESSA 8 MG/5 MG/2.5 MG TABLETS
CO-AMLESSA 8 MG/10 MG/2.5 MG TABLETS
Perindopril tert-butylamine/Amlodipine/Indapamide



Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất:

Co-Amlessa 2mg/5mg/0.625mg tablets: 2 mg Perindopril tert-butylamine (tương đương 1,67 mg perindopril); 5 mg amlodipine (tương đương 6,935 mg amlodipine besilate); 0,625 mg Indapamide.

Co-Amlessa 4mg/5mg/1.25mg tablets: 4 mg Perindopril tert-butylamine (tương đương 3,34 mg perindopril); 5 mg amlodipine (tương đương 6,935 mg amlodipine besilate); 1,25 mg Indapamide.

Co-Amlessa 4mg/10mg/1.25mg tablets: 4 mg Perindopril tert-butylamine (tương đương 3,34 mg perindopril); 10 mg amlodipine (tương đương 13,870 mg amlodipine besilate); 1,25 mg Indapamide.

Co-Amlessa 8mg/5mg/2.5mg tablets: 8 mg Perindopril tert-butylamine (tương đương 6,68 mg perindopril); 5 mg amlodipine (tương đương 6,935 mg amlodipine besilate); 2,5 mg Indapamide.

Co-Amlessa 8mg/10mg/2.5mg tablets: 8 mg Perindopril tert-butylamine (tương đương 6,68 mg perindopril); 10 mg amlodipine (tương đương 13,870 mg amlodipine besilate); 2,5 mg Indapamide.

Thành phần tá dược: Cellulose microcrystalline, starch pregelatinized, sodium starch glycolate, calcium chloride hexahydrate, sodium hydrogen carbonate, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.

Dạng bào chế: Viên nén.

Co-Amlessa 2mg/5mg/0.625mg tablets: viên nén màu trắng hoặc trắng ngà, hình oval, hai mặt lõm, một mặt có vạch kẻ ngang.

Co-Amlessa 4mg/5mg/1.25mg tablets: viên nén màu trắng hoặc trắng ngà, hình tròn, hai mặt hơi lõm, vát cạnh.

Co-Amlessa 4mg/10mg/1.25mg tablets: viên nén màu trắng hoặc trắng ngà, hình oval, hai mặt lõm, một mặt có vạch kẻ ngang.

Co-Amlessa 8mg/5mg/2.5mg tablets: viên nén màu trắng hoặc trắng ngà, hình tròn, hai mặt lõm, vát cạnh.

Co-Amlessa 8mg/10mg/2.5mg tablets: viên nén màu trắng hoặc trắng ngà, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt có vạch kẻ ngang và vát cạnh.

Chỉ định:

Co-Amlessa được chỉ định thay thế trong điều trị tăng huyết áp tiên phát cho bệnh nhân đã được kiểm soát huyết áp khi kết hợp perindopril/indapamide và amlodipine có cùng hàm lượng.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Nếu cần Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1.25 mg và Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2.5 mg có thể được chia thành liều bằng nhau. Bệnh nhân có thể chia viên Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1.25 mg hoặc Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2.5 mg bằng cách bẻ đôi viên thuốc.

Liều dùng:

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

Sự phối hợp liều lượng cố định này không phù hợp cho điều trị khởi đầu.

Nếu thay đổi liều lượng là cần thiết, nên thực hiện trên từng thành phần riêng.

Liều lớn nhất của Co-Amlessa là 8 mg/10 mg/2.5 mg mỗi ngày.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) < 30ml/phút), chống chỉ định dùng Co-Amlessa.

Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2.5 mg và 8 mg/10 mg/2.5 mg chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng (độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút).

Co-Amlessa được chỉ định ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 60 ml/phút trở lên. Ở những bệnh nhân này, khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thích hợp từ dạng phối hợp rời.

Sự đào thải perindoprilat sẽ giảm ở người cao tuổi và người có bệnh thận. Vì vậy, việc theo dõi y tế thường xuyên bao gồm kiểm tra thường xuyên creatinin và kali.

Những thay đổi nồng độ amlodipine không tương quan với mức độ suy thận. Amlodipine không được phân tách.

Bệnh nhân suy gan:

Chống chỉ định đối với bệnh nhân suy gan nặng.

Chưa xác định được liều lượng cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa. Vì vậy, cần dùng thận trọng Co-Amlessa cho đối tượng này.

Bệnh nhân cao tuổi

Độ thanh thải của perindopril giảm ở người lớn tuổi.

Có thể điều trị Co-Amlessa cho người lớn tuổi tùy thuộc vào chức năng thận.

Trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em và trẻ vị thành niên chưa được công bố. Hiện chưa có dữ liệu.

Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với perindopril hoặc những thuốc ức chế men chuyển khác, với indapamide hoặc với sulphonamide. Mẫn cảm với amlodipine hoặc với dẫn xuất dihydropyridine và với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tiền sử phù mạch (phù Quincke) khi đã dùng thuốc ức chế ACE trước đây.
- Phù mạch mang tính di truyền hoặc vô căn.
- Tụt huyết áp nặng.
- Trạng thái sốc, bao gồm cả sốc tim.
- Tắc nghẽn động mạch tâm thất trái (ví dụ hẹp động mạch chủ).
- Suy tim sau cơn nhồi máu cơ tim cấp.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút); Liều 8 mg/5 mg/2.5 mg và 8 mg/10 mg/2.5 mg chống chỉ định với bệnh nhân suy thận vừa và nặng (độ thanh thải creatinine dưới 60 ml/phút).
- Bệnh não gan.
- Suy gan nặng.
- Hạ kali huyết.
- Thuốc này không nên kết hợp với tác nhân không chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh.
- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.
- Phụ nữ cho con bú.
- Sử dụng đồng thời Co-Amlessa với sản phẩm chứa aliskiren được chống chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 m²).

- Vì thiếu chứng cứ trong điều trị, vì vậy Co-Amlessa không nên sử dụng trong trường hợp:
 - Bệnh nhân suy thận.
 - Bệnh nhân suy tim mất bù chưa được điều trị.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt

Ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE, có gặp giảm bạch cầu trung tính/ mất bạch cầu hạt/giảm tiểu cầu/thiếu máu. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố nguy cơ khác thì hiếm gặp giảm bạch cầu trung tính. Cần dùng perindopril hết sức thận trọng với bệnh nhân có bệnh collagen mạch máu, hoặc bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch, khi điều trị với allopurinol hoặc procainamide, hoặc khi phối hợp các yếu tố phức tạp kể trên, đặc biệt nếu bệnh nhân có suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân trong nhóm này sẽ gặp nhiễm khuẩn nghiêm trọng, trong đó có một vài trường hợp không đáp ứng với kháng sinh. Nếu bắt buộc phải sử dụng perindopril cho những bệnh nhân này, phải theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và bệnh nhân cần được hướng dẫn báo cáo ngay bất kỳ dấu hiệu nhiễm khuẩn nào (đau họng, sốt).

Quá mẫn/phù mạch

Hiếm gặp phù mạch ở mắt, chân tay, môi, niêm mạc, lưỡi, hầu và /hoặc thanh quản ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE, bao gồm cả perindopril. Phù mạch có thể gặp ở bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Khi đó, cần ngưng dùng ngay Co-Amlessa và có phác đồ theo dõi thích hợp, cần theo dõi liên tục cho đến khi khỏi hoàn toàn các triệu chứng. Trong một số trường hợp chỉ phù mắt và môi, thì tình trạng này thường qua khỏi mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin có thể có ích để làm giảm các triệu chứng.

Phù mạch kèm phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi có tổn thương ở lưỡi, hầu, hoặc thanh quản sẽ gây tắc nghẽn đường thở, cần phải điều trị cấp cứu ngay lập tức. Điều trị cấp cứu có thể bao gồm tiêm epinephrine 1:1000 (0,3 ml tới 0,5 ml) và/hoặc đảm bảo thông thoáng đường thở.

Bệnh nhân da đen có tỉ lệ phù mạch cao hơn so với bệnh nhân không phải da màu khi điều trị với thuốc ức chế ACE.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan tới dùng thuốc ức chế ACE thì có thể có nguy cơ phù mạch cao hơn khi dùng thuốc ức chế ACE.

Hiếm gặp phù mạch ruột ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE. Những bệnh nhân này có triệu chứng đau bụng (có kèm hoặc không kèm buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp, không có phù mạch ở mắt trước đó và nồng độ C-1 esterase vẫn bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng các qui trình bao gồm chụp CT bụng, hoặc siêu âm, hoặc trong khi phẫu thuật và các triệu chứng sẽ qua khỏi khi dùng thuốc ức chế ACE. Phù mạch ruột cần phải nằm trong mục chuẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển mà có gặp đau bụng.

Phản ứng phản vệ trong gây tê

Có những báo cáo riêng biệt về những bệnh nhân có phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng khi uống thuốc ức chế men chuyển khi điều trị gây tê với nọc bộ cánh màng (ong, ong vò vẽ). Các thuốc ức chế men chuyển nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân dị ứng với thuốc gây tê, và tránh sử dụng với phương pháp trị liệu miễn dịch bằng nọc. Tuy nhiên các phản ứng này có thể được ngăn ngừa bằng cách ngưng tạm thời thuốc ức chế men chuyển ít nhất trong 24 giờ trước khi điều trị những bệnh nhân phải điều trị với cả thuốc ức chế men chuyển và thuốc gây tê.

Phản ứng dạng phản vệ trong khi thẩm tách lipoprotein trọng lượng phân tử thấp (LDL):

Rất hiếm gặp trường hợp bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE trong khi thẩm tách lipoprotein trọng lượng phân tử thấp (LDL) gặp các phản ứng dạng phản vệ đe dọa tính mạng. Cần tránh những phản ứng này bằng cách tạm thời ngừng thuốc ức chế ACE trước khi thẩm tách.

Bệnh nhân thẩm phân máu

Phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân chạy thận với màng flux cao (ví dụ AN69®) và điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển. Những bệnh nhân này cần được cân nhắc để sử dụng loại màng lọc máu khác hoặc loại thuốc hạ huyết áp khác.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, muối kali

Kết hợp perindopril và lợi tiểu giữ kali, và muối kali không được khuyến cáo.

Bệnh não gan

Indapamide: khi chức năng gan bị suy yếu, các thuốc lợi tiểu thiazide và những thuốc lợi tiểu liên quan thiazide có thể gây ra bệnh não gan. Chỉ định thuốc lợi tiểu nên ngừng ngay lập tức nếu xảy ra điều này.

Nhạy cảm với ánh sáng

Những trường hợp nhạy cảm với ánh sáng đã được thông báo với thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan đến thiazide. Nếu phản ứng nhạy cảm với ánh sáng xảy ra trong suốt quá trình điều trị, khuyến cáo nên ngừng điều trị. Nếu chỉ định dùng lại thuốc lợi tiểu là cần thiết, khuyến cáo bảo vệ vùng tiếp xúc ánh sáng mặt trời hoặc tia UVA.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Các thuốc ức chế men chuyển không nên dùng khi bắt đầu mang thai. Trừ khi tiếp tục dùng thuốc ức chế men chuyển là cần thiết, những bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được thay đổi phương pháp điều trị chống tăng huyết áp khác an toàn khi sử dụng cho phụ nữ mang thai. Khi được chẩn đoán mang thai, điều trị thuốc ức chế men chuyển nên dừng ngay lập tức, và nếu thích hợp liệu pháp thay thế nên bắt đầu.

Suy thận

Nếu gặp suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút), chống chỉ định điều trị liều 8 mg/5 mg/2.5 mg và 8 mg/10 mg/2.5 mg chống chỉ định suy thận vừa và nhẹ (độ thanh thải creatinine < 60 ml/phút). Ở những bệnh nhân tắc huyết áp mà không tổn thương thận rõ ràng từ trước và xét nghiệm máu cho thấy suy thận, nên ngừng điều trị hoặc với chỉ một thành phần.

Ở những bệnh nhân bình thường sẽ được theo dõi thường xuyên về kali và creatinin, sau hai tuần điều trị và mỗi hai tháng trong giai đoạn ổn định điều trị.

Suy thận được báo cáo chủ yếu ở những bệnh nhân suy tim nặng hoặc suy thận tiềm ẩn bao gồm hẹp động mạch thận.

Thuốc thường không được khuyến cáo trong trường hợp hẹp động mạch thận hai bên hoặc chỉ một quả thận hoạt động.

Các thuốc lợi niệu nhóm thiazid và có liên quan tới thiazid chỉ có hiệu lực tối đa khi chức năng thận bình thường hoặc chỉ bị suy giảm nhẹ (mức creatinin thấp hơn khoảng 25mg/lít, tức là 220micromol/lít cho người lớn).

Với người cao tuổi, giá trị của mức creatinin trong huyết tương được điều chỉnh có tính đến tuổi tác, thể trọng và giới tính của bệnh nhân, dựa theo công thức Cockcroft: $Cl_{creatinin} = (140 - \text{số tuổi}) \times \text{thể trọng} / 0,814 \times \text{mức creatinin - huyết tương trong đó}$:

+ Tuổi tính theo năm

+ Thể trọng theo kg

+ Creatinin huyết tương theo micromol/lít

Công thức trên đúng đắn với nam giới cao tuổi, nhưng với nữ cần nhân kết quả với 0,85.

Giảm khối lượng tuần hoàn do mất nước và natri gây nên do dùng thuốc lợi niệu khi khởi đầu điều trị, sẽ dẫn tới giảm độ lọc của cầu thận. Hậu quả có thể làm tăng hàm lượng ure và creatinin trong máu. Sự suy chức năng thận tạm thời không phải là hậu quả ở người có chức năng thận bình thường, nhưng tuy vậy có thể làm xấu đi sự suy thận đã có từ trước.

Hạ huyết áp và thiếu hụt nước, chất điện giải

Có nguy cơ hạ huyết áp đột ngột ở người trước đã có hao hụt natri (đặc biệt là ở bệnh nhân có huyết áp thấp, hẹp động mạch thận, suy tim xung huyết hoặc xơ gan cổ trướng và phù). Khóa hệ thống renin-angiotensin-aldosterone có thể gây ra giảm huyết áp đột ngột và/hoặc tăng nồng độ creatinine máu vào thời điểm đầu và trong suốt hai tuần đầu điều trị cho thấy có suy chức năng thận. Đôi khi điều này khởi phát cấp tính, hiếm gặp, thay đổi thời gian.

Vì vậy, cần tiến hành kiểm tra có hệ thống về các dấu hiệu lâm sàng về thiếu hụt muối và nước, có thể gặp một thời kỳ xen kẽ nôn và tiêu chảy. Theo dõi thường xuyên các điện giải trong huyết tương với các bệnh nhân này. Nếu hạ huyết áp rõ rệt, phải cần đến truyền tĩnh mạch dung dịch đẳng trương.

Vẫn có thể tiếp tục điều trị nếu chỉ có hạ huyết áp thoáng qua. Sau khi thiết lập lại thể tích máu đầy đủ và bình thường hoá huyết áp, lại có thể bắt đầu điều trị lại, hoặc với liều thấp hơn với chỉ một thành phần.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng rằng sự kết hợp sử dụng chất ức chế ACE, khóa thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ của giảm huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Vì vậy khuyến cáo không sử dụng hệ ức chế kép này.

Nếu phương pháp ức chế kép được cân nhắc là cần thiết, phải giám sát chặt chẽ bởi người có chuyên môn và giám sát thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Những thuốc ức chế men chuyển và khóa thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời ở những bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường.

Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận

Điều trị tăng huyết áp động mạch thận là phục hồi tưới máu. Tuy nhiên, thuốc ức chế men chuyển có thể có ích với người có tăng áp lực động mạch thận đang chờ phẫu thuật điều chỉnh hoặc khi cách phẫu thuật này không tiến hành được.

Nếu Co-Amlessa được kê đơn cho bệnh nhân nghi ngờ hoặc bị hẹp động mạch thận, điều trị nên được bắt đầu với liều thấp và giám sát chức năng thận, nồng độ kali, vì một số bệnh nhân phát triển suy chức năng thận khi ngừng điều trị.

Điều trị liều cao 8 mg/5 mg/2.5 mg và 8 mg/10 mg/2.5 mg không thích hợp với những bệnh nhân hẹp động mạch thận vì vậy điều trị nên được bắt đầu với liều thấp hơn liều 8 mg/5 mg/2.5 mg và 8 mg/10 mg/2.5 mg.

Bệnh nhân bị xơ vữa động mạch

Nguy cơ hạ huyết áp tồn tại ở tất cả bệnh nhân nhưng đặc biệt chăm sóc bệnh nhân bị tim thiếu máu cục bộ hoặc suy tuần hoàn não, nên bắt đầu điều trị với liều thấp.

Suy tim

Bệnh nhân suy tim nên được điều trị cẩn thận. Điều trị với thuốc chẹn beta ở những bệnh nhân cao huyết áp có suy mạch vành không nên dừng lại: thuốc ức chế men chuyển nên được thêm với thuốc chẹn beta.

Trong thời gian dài, dùng giả được kiểm soát nghiêm cứu trên bệnh nhân suy tim nặng (phân loại suy tim theo NYHA (Hội tim mạch học New York) mức độ I và II) đã thông báo tỉ lệ phù phổi cao hơn ở nhóm điều trị amlodipine so với nhóm dùng giả được. Thuốc chẹn kênh Calci bao gồm amlodipine, nên sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân suy tim sung huyết, vì có thể tăng nguy cơ tai biến tim mạch trong tương lai và tăng tỉ lệ tử vong.

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

Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, nên thận trọng khi dùng perindopril cho bệnh nhân bị hẹp lỗ van hai lá và tắc nghẽn dòng chảy ra từ tâm thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Bệnh nhân đái tháo đường:

Với bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin (xu hướng tự phát tăng nồng độ kali), theo dõi chặt chẽ trong thời gian đầu điều trị với liều thấp.

Nồng độ đường nên được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân tiểu đường được điều trị trước với thuốc trị đái tháo đường dạng uống hoặc insulin, cụ thể là trong tháng đầu điều trị với thuốc ức chế men chuyển.

Ho:

Đã gặp những trường hợp ho do dùng thuốc ức chế ACE. Đặc điểm của loại ho này là ho không có đờm, ho dai dẳng, và sẽ hết khi ngưng dùng thuốc. Ho do dùng thuốc ức chế ACE cần được xem xét trong chẩn đoán phân biệt về ho.

Phẫu thuật/ gây mê:

Những chất ức chế men chuyển có thể gây ra tụt huyết áp khi gây mê, đặc biệt khi gây mê ở những người có nguy cơ tiềm ẩn. Việc điều trị với thuốc ức chế ACE cần dừng 1 ngày trước khi phẫu thuật.

Suy gan:

Hiếm gặp thuốc ức chế ACE kéo theo hội chứng với triệu chứng khởi đầu là vàng da tắc mật và tiến triển thành hoại tử gan đột ngột và (đôi khi) tử vong. Chưa rõ cơ chế của hội chứng này. Bất cứ bệnh nhân nào dùng thuốc ức chế ACE, nếu có biểu hiện vàng da và tăng men gan thì phải ngừng ngay thuốc này và cần được theo dõi y tế thích hợp.

Khi chức năng gan bị suy, thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan đến thiazide có thể gây ra bệnh não gan. Ngưng dùng thuốc nên ngưng ngay lập tức nếu nó xảy ra.

Thời gian bán thải của amlodipine kéo dài và giá trị AUC cao hơn ở những bệnh nhân suy gan; chưa có khuyến nghị về liều. Nên dùng amlodipine ban đầu với liều thấp sử dụng cẩn thận, cả điều trị ban đầu và khi tăng liều. Nên theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Cân bằng nước và điện giải

Nồng độ Natri

Nên được kiểm tra trước khi bắt đầu điều trị, sau đó trong khoảng thời gian nhất định. Tất cả điều trị thuốc lợi tiểu có thể gây ra giảm nồng độ natri, có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng. Giảm nồng độ natri có thể không có triệu chứng ban đầu và kiểm tra thường xuyên là cần thiết. Kiểm tra thường xuyên hơn ở những người già và bệnh xơ gan.

Tăng kali máu:

Có gặp tăng kali huyết thanh ở một số bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE, bao gồm cả perindopril. Những yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu bao gồm: người suy thận, chức năng thận suy giảm, người cao tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường, có các hiện tượng gian phát, đặc biệt là mất nước, bệnh tim mất bù cấp tính, nhiễm toan chuyển hoá, sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ : spironolactone, eplerenone, triamterene, hoặc amiloride), dùng các chất bổ sung kali hoặc các muối có chứa kali, hoặc ở những bệnh nhân đang dùng các loại thuốc khác có khả năng gây tăng kali huyết thanh (như heparin). Việc sử dụng các chất bổ sung kali, thuốc lợi niệu giữ kali, hoặc các muối thay thế có chứa kali, đặc biệt là ở bệnh nhân suy chức năng thận có thể dẫn tới tăng rõ rệt kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, có khi gây tử vong. Nếu cân nhắc thấy việc sử dụng perindopril với các thuốc nêu trên là cần thiết, thì cần phải dùng rất thận trọng và phải theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh.

Giảm Kali máu

Suy giảm kali với hạ kali máu là rủi ro lớn với các thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan thiazide. Ở người già và/hoặc suy dinh dưỡng, dù có hoặc không uống nhiều loại thuốc, bệnh nhân phù và xơ gan cổ trướng, những bệnh nhân bị bệnh mạch vành và suy tim rủi ro hạ kali máu (< 3,4 mmol/l) nên được ngăn chặn. Trong những trường hợp hạ kali máu làm tăng độc tính trên tim của glicosid tim và nguy cơ rối loạn nhịp tim.

Những bệnh nhân có đoạn QT kéo dài cũng có nguy cơ, dù do bẩm sinh hay do điều trị. Giảm kali máu với nhịp tim chậm đóng vai trò như một nhân tố làm rối loạn nhịp tim nặng, đặc biệt xoắn đỉnh, có thể gây tử vong.

Trong tất cả các trường hợp, kiểm tra thường xuyên nồng độ kali là cần thiết. Nên kiểm tra nồng độ kali máu trong suốt tuần đầu sau khi bắt đầu điều trị.

Nếu nồng độ kali thấp, điều chỉnh liều là cần thiết.

Nồng độ Calci:

Thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan đến thiazide có thể giảm bài tiết nước tiểu của calci và gây ra sự tăng nhẹ và tạm thời nồng độ calci máu. Rõ ràng tăng nồng độ calci có thể liên quan đến chứng tăng năng tuyến cận giáp chưa được chẩn đoán.

Acid uric

Xu hướng tấn công của bệnh gút có thể tăng ở những bệnh nhân tăng acid uric máu.

Lithium

Khuyến cáo không được sử dụng kết hợp.

Vận động viên

Vận động viên nên lưu ý rằng sản phẩm này có chứa indapamide có thể gây ra phản ứng dương tính khi kiểm tra doping.

Chủng tộc:

Khi dùng thuốc ức chế ACE, tỷ lệ phù mạch ở nhóm bệnh nhân da đen cao hơn ở nhóm bệnh nhân khác. Cũng như với các thuốc ức chế ACE khác, perindopril có thể ít công hiệu làm giảm huyết áp ở người da đen so với người da trắng, có thể do trên nhóm dân số da đen có tăng huyết áp, tình trạng renin thấp là khá phổ biến.

Người già

Chức năng thận và nồng độ kali nên được kiểm tra trước khi bắt đầu điều trị.

Liều ban đầu sau đó được điều chỉnh tùy theo đáp ứng huyết áp, đặc biệt trong trường hợp suy giảm nước và chất điện giải, để tránh khỏi phát đột ngột của cơn hạ huyết áp và tăng liều lượng nên diễn ra cẩn thận.

Trẻ em

Hiệu quả và khả năng dung nạp của Co-Amlessa ở trẻ em và thanh thiếu niên không được thiết lập.

Natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai:

Co-Amlessa không được khuyến cáo trong suốt 3 tháng đầu của thời kỳ mang thai.

Co-Amlessa chống chỉ định trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thời kỳ mang thai.

Liên quan tới perindopril:

Sử dụng thuốc ức chế men chuyển không được khuyến cáo trong suốt 3 tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định dùng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Không có kết luận về những dị tật do thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu của thai kỳ; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nhỏ của nguy cơ. Nếu điều trị thuốc ức chế men chuyển là cần thiết, những bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay đổi điều trị hạ huyết áp bằng thuốc khác an toàn cho phụ nữ có thai.

Khi được chẩn đoán mang thai, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển nên ngừng ngay lập tức, và nên thay thế bằng liệu pháp thích hợp khác.

Dùng thuốc ức chế men chuyển vào 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ gây nhiễm độc thai nhi như giảm chức năng thận, thiếu ối, làm chậm sự cứng lên của hộp sọ và độc tính ở trẻ sơ sinh như suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu.

Nếu đã sử dụng thuốc ức chế men chuyển từ 3 tháng giữa của thai kỳ, khuyến cáo siêu âm để kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Đối với trẻ sơ sinh mà người mẹ có dùng thuốc ức chế men chuyển thì cần theo dõi chặt chẽ việc hạ huyết áp.

Liên quan tới indapamide:

Không có hoặc có dữ liệu giới hạn (ít hơn 300 phụ nữ mang thai) từ việc sử dụng indapamide ở phụ nữ mang thai. Dùng thuốc lợi tiểu trong suốt 3 tháng cuối của thai kỳ có thể làm giảm thể tích huyết tương của mẹ cũng như lưu lượng máu tử cung - nhau thai, có thể gây ra thiếu máu nhau thai cục bộ và chậm phát triển. Hơn nữa, một số trường hợp hiếm gặp của hạ đường huyết áp và giảm tiêu cầu ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo sau tiếp xúc ngắn hạn.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác dụng có hại trực tiếp và gián tiếp tới độc tính sinh sản.

Liên quan tới amlodipine:

Độ an toàn của amlodipine trong thai kỳ của người chưa được thiết lập.

Trong nghiên cứu ở động vật, độc tính sinh sản đã được quan sát thấy ở liều cao.

Thời kỳ cho con bú:

Co-Amlessa chống chỉ định trong thời gian cho con bú. Nhưng cho con bú hoặc ngưng dùng thuốc dựa trên tầm quan trọng trong điều trị cho người mẹ.

Liên quan tới perindopril:

Do không có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng perindopril trong quá trình cho con bú, perindopril không được khuyến cáo và ưu tiên các điều trị thay thế với hồ sơ an toàn đã được thiết lập trong quá trình cho con bú, đặc biệt khi cho bú trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Liên quan tới indapamide:

Indapamide được bài tiết qua sữa mẹ. Indapamide liên quan chặt chẽ đến thuốc lợi tiểu thiazide, làm giảm hoặc ức chế tiết sữa. Quá mẫn với thuốc thuộc nhóm sulfonamid với nguy cơ dị ứng và vàng da nhân não, hạ kali máu.

Liên quan tới amlodipine

Không có dữ liệu amlodipine bài tiết vào sữa mẹ.

Khả năng sinh sản:

Chung cho perindopril và indapamide:

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản không đưa ra bằng chứng nào về ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở chuột cái và chuột đực. Không có ảnh hưởng nào trên khả năng sinh sản trên người được ước tính.

Liên quan tới amlodipine

Một số bệnh nhân nam điều trị với thuốc chẹn kênh Calci có dấu hiệu tình trùng bị thay đổi sinh hóa có phục hồi. Số liệu lâm sàng không có ý nghĩa về ảnh hưởng tiềm ẩn của amlodipine trên khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu trên chuột, tác dụng phụ được tìm thấy trên khả năng sinh sản của chuột đực.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của Co-Amlessa lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Perindopril và indapamide không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc nhưng những phản ứng riêng biệt liên quan đến việc hạ huyết áp có thể xảy ra ở một vài bệnh nhân.

Amlodipine có thể có ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nếu các bệnh nhân có các triệu chứng chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn, khả năng phản ứng có thể bị suy giảm.

Kết quả là khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị suy giảm. Khuyến cáo thận trọng đặc biệt khi khởi trị.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Những cách phối hợp không khuyến cáo:

- Lithium: tăng có hồi phục nồng độ lithium máu và độc tính cũng được thông báo khi kết hợp lithium và chất ức chế men chuyển. Sử dụng kết hợp thuốc lợi tiểu thiazide có thể tăng nồng độ lithium và tăng nguy cơ rủi ro của độc tính lithium với những chất ức chế men chuyển. Sử dụng kết hợp perindopril với indapamide với lithium không được khuyến cáo, nhưng nếu sự kết hợp là cần thiết, nên theo dõi nồng độ lithium.

- Thuốc lợi tiểu giữ kali, thực phẩm bổ sung kali hoặc các muối chứa kali.

Mặc dù kali máu thường được duy trì trong nồng độ bình thường, tăng kali máu có thể xảy ra ở những bệnh nhân điều trị với perindopril. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (ví dụ spironolactone, triamterene, hoặc amiloride), thực phẩm bổ sung kali hoặc muối chứa kali có thể làm tăng kali máu. Vì vậy, kết hợp perindopril với những thuốc trên không được khuyến cáo. Nếu sử dụng kết hợp được chỉ định và hạ kali máu được chứng minh, nên thường xuyên theo dõi nồng độ kali máu và điện tâm đồ.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy ức chế kép của hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) do sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, khóa thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren kết hợp với tần suất tác dụng phụ cao hơn như tụt huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận) so với sử dụng từng thuốc trong hệ RAAS.

- Estramustine (dùng để điều trị ung thư): tác dụng phụ như phù mạch.

Những cách phối hợp cần thận trọng đặc biệt:

- Baclofen: làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Theo dõi huyết áp và chức năng thận, và điều chỉnh liều nếu cần thiết.

- Thuốc kháng viêm không steroid NSAIDs (bao gồm acetylsalicylic liều cao): Khi kết hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc kháng viêm không steroid (ví dụ acid acetylsalicylic, ức chế COX-2 và NSAIDs), khả năng hạ huyết áp có thể suy giảm.

Kết hợp thuốc ức chế men chuyển và NSAIDs có thể làm xấu đi chức năng thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali máu, đặc biệt ở những bệnh nhân chức năng thận không tốt. Kết hợp nên được khuyến cáo, đặc biệt ở người già. Bệnh nhân nên được cung cấp nước đầy đủ và cân nhắc để theo dõi chức năng thận khi điều trị ban đầu và thời gian sau.

- Thuốc chữa tiểu đường (insulin, hypoglycaemic sulphonamides).

- Sử dụng thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường đang điều trị với insulin hoặc với hypoglycaemic sulphonamides. Sự khởi đầu cơn hạ đường huyết là rất hiếm (có lẽ có sự cải tiến trong dung nạp glucose dẫn đến giảm insulin).
- Thuốc gây xoắn đỉnh tư thế đứng: vì nguy cơ hạ kali, indapamide được chỉ định cần khuyến cáo với những thuốc gây xoắn đỉnh như là: thuốc chống loạn nhịp nhóm 1A (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); thuốc chống loạn nhịp nhóm 3 (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); một số thuốc an thần (chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophenones (droperidol, haloperidol), những thuốc an thần khác (pimozide); những chất khác như bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloracin, vincamine tiêm tĩnh mạch, methadone, astemizole, terfenadine. Phòng ngừa mức kali thấp và điều chỉnh nếu cần thiết: giám sát đoạn QT.
 - Thuốc làm giảm kali amphotericin B (đường tĩnh mạch), glucocorticoid và corticoids khoáng (dùng đường toàn thân), tetracosactide, thuốc nhuận tràng kích thích: làm tăng nguy cơ giảm mức kali (hiệp đồng cộng). Cần theo dõi mức kali máu và điều chỉnh khi cần thiết; chú ý đặc biệt trong trường hợp dùng glycosid trợ tim. Nên dùng thuốc nhuận tràng không kích thích.
 - Glycosid trợ tim: Mức kali thấp làm tăng độc tính của glycosid trợ tim. Cần theo dõi mức kali máu và điện tâm đồ và khi cần thì phải xét lại cách điều trị.
 - Metformin: Nhiễm acid lactic do metformin có thể gây ra do suy chức năng thận có liên quan tới thuốc lợi niệu. Không dùng metformin khi mức creatinin vượt 15mg/lít (135micromol/lít) ở nam giới và 12mg/l (110micromol/lít) ở nữ giới.
 - Thuốc cản quang chứa iod: Khi có mất nước do thuốc lợi niệu, có tăng nguy cơ suy thận cấp, đặc biệt khi dùng liều cao chất cản quang chứa iod. Cần thực hiện tiếp nước trước khi dùng chất cản quang có iod.
 - Calci (muối): Nguy cơ tăng hàm lượng calci do giảm đào thải calci qua nước tiểu.
 - Cyclosporin: Nguy cơ làm tăng mức creatinin kèm không có tăng mức lưu thông cyclosporin, ngay cả khi không có mất muối mất nước. Không có nghiên cứu tương tác thuốc được kiểm soát với cyclosporine và amlodipine ở những người tình nguyện khỏe mạnh hoặc dân số khác ngoại trừ bệnh nhân cấy ghép thận, trong đó nồng độ biến số của cyclosporine tăng (trung bình 0% - 40%) được giám sát. Nên cân nhắc giám sát mức cyclosporine ở những bệnh nhân ghép thận dùng amlodipine, và liều cyclosporine giảm nếu cần thiết.
 - Chất ức chế CYP3A4: Sử dụng kết hợp amlodipine với ức chế CYP3A4 vừa hoặc nặng (ức chế men protease, thuốc kháng nấm nhóm azole, macrolides như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) làm gia tăng đáng kể amlodipine dẫn đến tăng nguy cơ hạ huyết áp.
 - Men CYP3A4: Không có dữ liệu có ý nghĩa liên quan đến ảnh hưởng của men CYP3A4 lên amlodipine. Sử dụng kết hợp men CYP3A4 (ví dụ rifampicin, hypericum perforatum) có thể làm nồng độ amlodipine máu thấp hơn. Thận trọng khi sử dụng amlodipine với men CYP3A4.
 - Clarithromycin: Clarithromycin là chất ức chế CYP3A4. Gia tăng nguy cơ hạ huyết áp ở những bệnh nhân điều trị với clarithromycin và amlodipine. Theo dõi bệnh nhân khi sử dụng đồng thời amlodipine và clarithromycin.
 - Nước ép bưởi: Dùng amlodipine với nước bưởi không được khuyến cáo vì có thể tăng sinh khả dụng của những bệnh nhân dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp.
 - Dantrolene (tiêm truyền): Ở động vật, rối loạn nhịp tim gây tử vong và trụy tim mạch kết hợp với tăng kali máu sau khi dùng verapamil và dantrolene tĩnh mạch. Vì rủi ro tăng kali máu, khuyến cáo dùng chung với thuốc chặn kênh calci như amlodipine nên tránh ở những bệnh nhân dễ bị tăng thân nhiệt ác tính và đang trong giai đoạn quản lý tăng thân nhiệt ác tính.
 - Tacrolimus: Có nguy cơ tăng nồng độ trong máu tacrolimus khi sử dụng đồng thời với amlodipine nhưng cơ chế dược động học của tương tác này thì không được biết đầy đủ. Để tránh độc tính của tacrolimus, chỉ định amlodipine ở bệnh nhân được điều trị với tacrolimus được yêu cầu giám sát nồng độ máu tacrolimus và điều chỉnh liều thích hợp.

- Simvastatin: Sử dụng đồng thời amlodipine 10mg với simvastatin 80 mg dẫn đến tăng 77% simvastatin so với sử dụng mỗi simvastatin. Giới hạn liều của simvastatin ở những bệnh nhân sử dụng amlodipine là 20 mg mỗi ngày.
- Trong nghiên cứu tương tác lâm sàng, amlodipine không ảnh hưởng đến dược động học của atorvastatin.

Những cách phối hợp cần thận trọng:

- Imipramine-thuốc chống suy nhược (thuốc chống trầm cảm ba vòng), thuốc an thần: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thể đứng (tác dụng cộng hưởng).
- Corticosteroids, tetracosactide: Giảm tác dụng hạ huyết áp (ứ nước và muối do corticosteroids).
- Thuốc hạ huyết áp khác: Sử dụng thuốc hạ huyết áp khác với Co-Amlessa có thể dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp. Dùng đồng thời chất ức chế men chuyển có thể dẫn đến tăng rủi ro của chứng giảm bạch cầu.
- Thuốc gây mê: Thuốc ức chế men chuyển làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc gây mê.

Những cách phối hợp cần cân nhắc:

- Thuốc lợi tiểu: Những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, và đặc biệt bệnh nhân suy giảm khối lượng và/hoặc muối, có thể bị giảm huyết áp quá mức sau khi dùng với thuốc ức chế men chuyển. Tác dụng hạ huyết áp có thể giảm khi ngưng thuốc lợi tiểu, bằng việc tăng lượng muối ăn trước khi điều trị với liều thấp và tăng dần của perindopril.
- Kích thích thần kinh giao cảm: Thuốc kích thích thần kinh giao cảm làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển.
- Vàng: Phản ứng Nitritoid (bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn mửa và hạ huyết áp) đã được báo cáo hiếm ở những bệnh nhân đang điều trị với vàng tiêm (natri aurothiomalate) và kết hợp với thuốc ức chế men chuyển bao gồm perindopril.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt dữ liệu an toàn.

Phản ứng bất lợi phổ biến nhất được báo cáo riêng rẽ cho perindopril, indapamide và amlodipine là:

chóng mặt, đau đầu, dị cảm, mất thăng bằng, buồn ngủ, suy giảm thị giác, ù tai, đánh trống ngực, đỏ bừng mặt, hạ huyết áp (và các ảnh hưởng liên quan đến việc hạ huyết áp), ho, khó thở, rối loạn dạ dày-ruột (đau bụng, táo bón, tiêu chảy, rối loạn vị giác, buồn nôn, khó tiêu, nôn), ngứa, phát ban, phát ban có dát sần, chuột rút, sưng mắt cá chân, suy nhược, phù nề và mệt mỏi.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi.

Những phản ứng bất lợi sau đây được quan sát và báo cáo trong quá trình điều trị với perindopril, indapamide hoặc amlodipine và được đánh giá với tần suất như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp (≥ 1.000 đến $\leq 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $\leq 1/1.000$); rất hiếm gặp ($\leq 1/10.000$); chưa được biết đến (chưa thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Perindopril	Indapamide	Amlodipine
Nhiễm trùng	Viêm mũi	Rất hiếm gặp	-	Ít gặp
Máu và rối loạn hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu eosin	Ít gặp*	-	-
	Mất bạch cầu hạt	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp	-
	Thiếu máu bất sản	-	Rất hiếm gặp	-
	Giảm toàn thể huyết cầu.	Rất hiếm gặp	-	-
	Giảm bạch cầu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Giảm bạch cầu trung tính	Rất hiếm gặp	-	-
	Thiếu máu tan máu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp	-
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	-	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Hạ đường huyết	Ít gặp*	-	-

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu có hồi phục khi ngưng sử dụng,	Ít gặp*	-	-
	Hạ natri máu	Ít gặp*	Chưa được biết đến	-
	Tăng đường máu	-	-	Rất hiếm gặp
	Tăng calci máu	-	Rất hiếm gặp	-
	Suy giảm kali với hạ kali máu, đặc biệt nghiêm trọng ở quần thể bệnh nhân có nguy cơ cao	-	Chưa được biết đến	-
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	-	-	Ít gặp
	Thay đổi tâm trạng (bao gồm lo âu)	Ít gặp	-	Ít gặp
	Trầm cảm	-	-	Ít gặp
	Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp	-	-
	Nhầm lẫn	Rất hiếm gặp	-	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng	Thường gặp	-	Thường gặp
	Đau đầu	Thường gặp	Hiếm gặp	Thường gặp
	Dị cảm	Thường gặp	Hiếm gặp	Ít gặp
	Chóng mặt	Thường gặp	Hiếm gặp	-
	Buồn ngủ	Ít gặp*	-	Hiếm gặp
	Giảm cảm giác	-	-	Ít gặp
	Loạn vị giác	Thường gặp	-	Ít gặp
	Run	-	-	Ít gặp
	Ngất	Ít gặp*	Chưa được biết đến	Ít gặp
	Tăng trương lực	-	-	Rất hiếm gặp
	Bệnh thần kinh ngoại vi	-	-	Rất hiếm gặp
	Rối loạn ngoại tháp (hội chứng ngoại tháp)	-	-	Chưa được biết đến
	Đột quỵ có thể thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm gặp	-	-
Rối loạn mắt	Suy giảm thị giác	Thường gặp	Chưa được biết đến	Ít gặp
	Nhìn đôi	-	-	Ít gặp
Rối loạn tai và tai trong	Ù tai	Thường gặp	-	Ít gặp
Rối loạn tim mạch	Đánh trống ngực	Ít gặp*	-	Thường gặp
	Nhịp tim nhanh	Ít gặp*	-	-
	Đau thắt ngực	Rất hiếm gặp	-	-
	Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Nhồi máu cơ tim thứ phát có thể do hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm gặp	-	Rất hiếm gặp
	Xoắn dinh (có nguy cơ tử vong)	-	Chưa được biết đến	-
	Đỏ bừng mặt	-	-	Thường gặp

Rối loạn mạch máu	Hạ huyết áp (và các tác động liên quan đến hạ huyết áp)	Thường gặp	Rất hiếm gặp	Ít gặp
	Viêm mạch	Ít gặp*	Rất hiếm gặp	
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Thường gặp	-	Ít gặp
	Ho	Thường gặp	-	Rất hiếm gặp
	Có thất phế quản	Ít gặp	-	-
	Viêm phổi tăng bạch cầu eosin	Rất hiếm gặp	-	-
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng	Thường gặp	-	Thường gặp
	Táo bón	Thường gặp	Hiếm gặp	Ít gặp
	Tiêu chảy	Thường gặp	-	Ít gặp
	Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	-	Ít gặp
	Buồn nôn	Thường gặp	Hiếm gặp	Thường gặp
	Nôn	Thường gặp	Ít gặp	Ít gặp
	Khô miệng	Ít gặp	Hiếm gặp	Ít gặp
	Thay đổi thói quen đi tiêu	-	-	Ít gặp
	Tăng sản nước	-	-	Rất hiếm gặp
	Viêm tụy	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm dạ dày	-	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn gan mật	Viêm gan	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Vàng da	-	-	Rất hiếm gặp
	Rối loạn chức năng gan	-	Rất hiếm gặp	-
	Khả năng tấn công của bệnh não gan trong trường hợp suy gan	-	Chưa được biết đến	-
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Thường gặp	-	Ít gặp
	Phát ban	Thường gặp	-	Ít gặp
	Phát ban có dát sần	-	Thường gặp	-
	Nổi mề đay	Ít gặp	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Phù mạch	Ít gặp	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Rụng tóc	-	-	Ít gặp
	Ban xuất huyết	-	Ít gặp	Ít gặp
	Rối loạn sắc tố da	-	-	Ít gặp
	Tăng tiết mồ hôi	Ít gặp	-	Ít gặp
	Chứng phát ban	-	-	Ít gặp
	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	Ít gặp*	Chưa được biết đến	Rất hiếm gặp
	Pemphigoid	Ít gặp	-	-
	Hồng ban đa dạng	Rất hiếm gặp	-	Rất hiếm gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson	-	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Tróc da	-	-	Rất hiếm gặp
	Hoại tử biểu bì nhiễm độc	-	Rất hiếm gặp	-
	Phù Quincke	-	-	Rất hiếm gặp
	Có thể làm xấu đi tình trạng đã có của lupus - ban đỏ cấp tính	-	Chưa được biết đến	-
Rối loạn xương khớp và mô liên kết	Cơ cơ	Thường gặp	-	Ít gặp
	Phù mắt cá chân	-	-	Thường gặp
	Đau khớp	Ít gặp*	-	Ít gặp
	Đau cơ	Ít gặp*	-	Ít gặp

	Đau lưng	-	-	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, tăng số lần tiểu tiện bất thường.	-	-	Ít gặp
	Suy thận cấp	Rất hiếm gặp	-	-
	Suy thận	Ít gặp	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương dương	Ít gặp	-	Ít gặp
	Tăng phát triển tuyến vú ở nam giới	-	-	Ít gặp
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược	Thường gặp	-	Ít gặp
	Mệt mỏi	-	Hiếm gặp	Thường gặp
	Phù	-	-	Thường gặp
	Đau ngực	Ít gặp*	-	Ít gặp
	Cảm giác bất ổn	Ít gặp	-	Ít gặp
	Phù ngoại biên	Ít gặp*	-	-
	Sốt	Ít gặp*	-	-
Các thông số	Tăng cân, giảm cân	-	-	Ít gặp
	Tăng urê máu	Ít gặp*	-	-
	Tăng creatinine huyết thanh	Ít gặp*	-	-
	Tăng bilirubin máu	Hiếm gặp	-	-
	Tăng enzym gan	Hiếm gặp	Chưa được biết đến	Rất hiếm gặp
	Giảm huyết sắc tố và hematocrit	Rất hiếm gặp	-	-
	Kéo dài khoảng QT trong điện tâm đồ	-	Chưa được biết đến	-
	Tăng đường máu	-	Chưa được biết đến	-
	Tăng acid uric máu.	-	Chưa được biết đến	-
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng	Ngã	Ít gặp*	-	-

*Tần suất được tính từ các thử nghiệm lâm sàng cho các biến cố bất lợi được báo cáo tự nguyện.

Báo cáo phản ứng bất lợi khi có nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi khi có nghi ngờ sau khi sản phẩm thuốc được cấp phép là quan trọng. Nó cho phép giám sát liên tục cán cân lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo tất cả phản ứng bất lợi khi có nghi ngờ thông qua hệ thống thông tin quốc gia.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí:

Không có thông tin về quá liều Co-Amlessa ở người.

Kết hợp Perindopril/Indapamide

Triệu chứng

Hầu hết phản ứng có hại khi dùng quá liều là hạ huyết áp, thỉnh thoảng có các triệu chứng như buồn nôn, nôn, vọp bẻ, hoa mắt, buồn ngủ, lú lẫn, tiểu ít có thể dẫn tới vô niệu (do giảm lượng máu). Rối loạn muối và nước (nồng độ natri, kali thấp) có thể xảy ra.

Điều trị

Những biện pháp đầu tiên là đào thải nhanh các thành phần thuốc bằng cách rửa dạ dày và/hoặc uống than hoạt, tái tạo cân bằng dịch và điện giải tại một cơ sở chuyên khoa cho đến khi trở lại bình thường. Nếu gặp hạ huyết áp rõ rệt, nên điều trị bằng cách để bệnh nhân ở thể nằm ngửa với đầu để thấp. Nếu cần thiết, có thể truyền tĩnh mạch bằng dung dịch NaCl đẳng trương hoặc dùng phương pháp khác để bù thể tích.

Dạng có hoạt tính của perindopril là perindoprilat có thể thẩm tách được.

Amlodipine

Kinh nghiệm về quá liều có chủ đích trên người là rất ít.

Triệu chứng

Quá liều có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức với hạ huyết áp xảy ra sau và kéo dài. Hạ huyết áp kéo dài bao gồm shock dẫn đến tử vong đã được báo cáo.

Điều trị

Bất kì chứng hạ huyết áp do quá liều do amlodipine cần được gọi cho đơn vị chăm sóc thuộc tim mạch bao gồm giám sát thường xuyên chức năng tim mạch và hô hấp.

Một thuốc co mạch có thể có ích trong việc khôi phục lại mạch máu và huyết áp, với điều kiện là không có chống chỉ định khi sử dụng nó. Tiêm tĩnh mạch calcium gluconate có thể có ích trong việc đảo ngược ảnh hưởng của sự tắc nghẽn kênh calci.

Rửa dạ dày có thể có giá trị trong một số trường hợp. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng than hoạt sau hơn hai giờ dùng amlodipine làm giảm tốc độ hấp thu của amlodipine.

Vì amlodipine kết dính cao với protein nên chạy thận không mang lại tác dụng.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: tác động lên hệ thống rennin-angiotensin, ức chế ACE (enzyme chuyển dạng angiotensin) và những sự kết hợp khác.

Mã ATC: C09BX01.

Co-Amlessa là sự kết hợp của muối perindopril tert-butylamine, ức chế enzyme chuyển dạng angiotensin; indapamide, một thuốc lợi tiểu chlorosulphamoyl và amlodipine, chất chẹn calci. Tính chất dược lý được bắt nguồn từ từng thành phần riêng biệt, ngoài ra còn có tác dụng hiệp lực của ba thành phần khi kết hợp.

Cơ chế tác dụng:

Perindopril:

Perindopril là chất ức chế men chuyển angiotensin (ức chế ACE), chuyển dạng angiotensin I thành angiotensin II, một chất co mạch; ngoài ra, enzym này kích thích bài tiết aldosterone từ vỏ thượng thận và còn kích thích sự giáng hoá của bradykinin (là chất làm giãn mạch) để thành các heptapeptid mất hoạt tính.

Kết quả là:

- Làm giảm tiết aldosterone.
- Làm tăng hoạt động renin huyết tương, do đó aldosterone không còn đóng vai trò điều hòa ngược âm tính.
- Làm giảm tổng sức cân ngoại biên với tác động ưu tiên trên mạch máu ở cơ và thận, không kèm theo giữ muối và nước hoặc nhịp tim nhanh phản xạ khi điều trị lâu dài.

Tác dụng hạ huyết áp của perindopril cũng thể hiện ở những bệnh nhân có nồng độ renin thấp hoặc bình thường.

Perindopril tác động thông qua chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là perindoprilat. Các chất chuyển hoá khác không có hoạt tính.

Perindopril làm giảm gánh nặng cho tim bằng cách:

- Làm giãn mạch máu, điều này có thể được tạo ra bằng cách thay đổi trong chuyển hoá prostaglandin: giảm tiền gánh.
- Làm giảm tổng sức cân ngoại biên: giảm hậu gánh.

Những nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân suy tim cho thấy:

- Giảm áp lực đổ đầy của tâm thất phải và trái.
- Giảm sức cản mạch máu ngoại vi.

- Tăng cung lượng tim và cải thiện các chỉ số tim.
 - Tăng lưu lượng máu trong cơ.
- Các kết quả kiểm tra cũng cho thấy sự cải thiện này.

Indapamide:

Indapamide là dẫn xuất sulfonamide có một nhân indol, liên quan về mặt dược lý học với nhóm thuốc lợi tiểu thiazid. Indapamid ức chế tái hấp thu natri ở đoạn pha loãng của vỏ thận. Thuốc làm tăng sự bài tiết natri và chlorid qua nước tiểu, và cũng làm tăng bài tiết một phần kali và magnesi, do đó làm tăng bài tiết nước tiểu và có tác dụng làm hạ huyết áp.

Amlodipine:

Amlodipine là một thuốc chẹn kênh calci thuộc nhóm dihydropyridine (chẹn kênh chậm hoặc đối kháng ion calci) và ức chế dòng ion calci xuyên màng vào cơ tim và cơ trơn mạch máu.

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của amlodipine là do tác dụng giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu. Cơ chế chính xác làm giảm đau thắt ngực của amlodipine chưa được xác định hoàn toàn nhưng amlodipine làm giảm toàn bộ gánh nặng thiếu máu cục bộ bởi hai tác dụng sau đây:

- Amlodipine làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên và qua đó làm giảm tổng sức cản ngoại biên (hậu gánh), đối ngược hoạt động của tim. Khi nhịp tim duy trì ổn định, tác động giảm tải này của tim làm giảm tiêu thụ năng lượng và giảm nhu cầu oxy của cơ tim.
- Cơ chế tác dụng của amlodipine có thể liên quan đến sự giãn động mạch vành và các tiểu động mạch vành, trên cả vùng bình thường và vùng thiếu máu cục bộ. Sự giãn mạch này làm tăng cung cấp oxy cho cơ tim ở bệnh nhân bị co thắt động mạch vành (hội chứng Prinzmetal hoặc các dạng đau thắt ngực).

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, dùng amlodipine một lần mỗi ngày cho thấy sự giảm huyết áp đáng kể trên lâm sàng ở cả hai tư thế nằm và đứng trong suốt khoảng thời gian 24 giờ. Do khởi phát tác dụng chậm, amlodipine dùng đường uống không gây hạ huyết áp cấp.

Với bệnh nhân đau thắt ngực, dùng mỗi ngày một viên 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 liên quan đến bất cứ phản ứng bất lợi nào trên chuyển hóa hay những thay đổi của lipid trong huyết tương và thuốc được sử dụng phù hợp cho những bệnh nhân hen phế quản, đái tháo đường và gout.

Perindopril/indapamide:

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp không liên quan đến tuổi tác, sự phối hợp perindopril/indapamide tạo ra tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc liều trên huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu cả tư thế nằm và tư thế đứng. Trong các thử nghiệm lâm sàng, uống đồng thời perindopril và indapamide tạo ra tác dụng hiệp đồng hiệu quả hạ huyết áp so với uống từng thuốc riêng biệt.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng:

Thuốc chưa được nghiên cứu về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong.

Perindopril

Perindopril có hiệu lực với mọi mức độ của tăng huyết áp, từ nhẹ tới trung bình hoặc nghiêm trọng. Có thấy giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở tư thế nằm và cả khi đứng.

Tác dụng làm hạ huyết áp sau khi dùng một liều sẽ tối đa giữa giờ thứ 4 và thứ 6 và giữ được tác dụng trong 24 giờ.

Có mức độ cao về phong bế men chuyển tồn tại sau 24 giờ còn khoảng 80%.

Với bệnh nhân nào đáp ứng với thuốc, huyết áp sẽ được bình thường sau 1 tháng và giữ được mà không có hiện tượng quen thuốc nhanh.

Khi ngừng thuốc, không gặp hiện tượng tái diễn về tăng huyết áp.

Perindopril có tính chất làm giãn mạch và phục hồi tính đàn hồi của các thân động mạch chính, sửa chữa những thay đổi về hình thái mô học trong các động mạch dễ kháng và làm giảm sự phì đại của tâm thất trái.

Khi cần thiết, dùng thêm thuốc lợi niệu thiazid sẽ cho tác dụng hiệp đồng cộng.

Phối hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc lợi niệu thiazid sẽ làm giảm nguy cơ làm hạ kali máu xảy ra khi dùng riêng thuốc lợi niệu.

Hai nghiên cứu ngẫu nhiên lớn được kiểm soát ONTARGET và VA NEPHRON-D đã kiểm tra sử dụng kết hợp ức chế men chuyển ACE và ức chế thụ thể angiotensin II.

ONTARGET nghiên cứu trên bệnh nhân có tiền sử về tim mạch và tai biến, hoặc tiểu đường tuýp 2 kèm biến chứng tiểu đường. VA NEPHRON-D nghiên cứu trên những bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và đái tháo đường. Những nghiên cứu này chỉ ra rằng không có ảnh hưởng nghiêm trọng lên thận và/hoặc tim mạch và tỉ lệ tử vong, trong khi quan sát thấy tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp. Với những đặc tính được lực tương tự, kết quả cũng chỉ ra rằng có sự liên quan cho các chất ức chế ACE và ức chế thụ thể angiotensin II. Những chất ức chế ACE và ức chế thụ thể angiotensin II vì thế không nên được sử dụng đồng thời ở những bệnh nhân đái tháo đường.

ALTITUDE là nghiên cứu được thiết kế để đánh giá lợi ích khi dùng aliskiren chung với thuốc ức chế ACE hoặc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị tiểu đường tuýp 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này bị chấm dứt sớm vì tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng nặng. Biến chứng tim mạch và đột quỵ xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm sử dụng aliskiren so với nhóm dùng giả dược; và các tác dụng phụ nghiêm trọng (tăng kali máu, tăng huyết áp và rối loạn chức năng thận) được thông báo thường xuyên hơn ở nhóm sử dụng aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

Indapamide

Dùng riêng rẽ, indapamide có tác dụng làm hạ huyết áp tồn tại trong 24 giờ.

Tác dụng này đạt được ngay với các liều mà tính chất lợi niệu của thuốc còn rất nhẹ.

Tác dụng làm hạ huyết áp của indapamide tỷ lệ thuận với sự cải thiện về đáp ứng của động mạch và với sự giảm sức đề kháng của hệ mạch toàn thể và của động mạch ngoại biên.

Indapamide làm giảm phì đại tâm thất trái.

Khi dùng quá liều thuốc lợi niệu thiazid và có liên quan tới nhóm thiazid, thì tác dụng làm hạ huyết áp sẽ đạt tới tối đa (bình nguyên) trong khi các tác dụng có hại vẫn tiếp tục tăng lên. Vậy khi điều trị không có kết quả, không nên tiếp tục tăng liều.

Hơn nữa, ở các bệnh nhân tăng huyết áp dùng ngăn ngày, số ngày trung bình và ở cả người dùng dài ngày, thấy indapamide:

- Không có ảnh hưởng tới chuyển hoá lipid (triglycerid, LDL-C và HDL-cholesterol).
- Không có ảnh hưởng tới chuyển hoá hydrat carbon, ngay cả ở bệnh nhân tăng huyết áp mà có tiểu đường.

Amlodipine

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi về tỷ lệ tử vong và bệnh tật tên là ALLHAT được tiến hành để so sánh các thuốc mới cho các trường hợp tăng huyết áp từ nhẹ tới trung bình. Không có sự khác biệt đáng kể về kết cục lâm sàng chính giữa liệu pháp amlodipine với liệu pháp chlorthalidone;

Perindopril/indapamide

Ở người tăng huyết áp không kể đến tuổi, perindopril/indapamide có tác dụng hạ huyết áp tâm thu và tâm trương cả khi nằm ngửa hoặc khi đứng.

Tác dụng hạ huyết áp có tác dụng trong 24 giờ. Sự giảm huyết áp đạt được ít nhất 1 tháng mà không xảy ra sự quen thuốc nhanh; khi dùng thuốc không thấy có sự tái diễn. Trong những thử nghiệm lâm sàng, nếu phối hợp perindopril và indapamide gây tác dụng hiệp đồng tăng mức về giảm huyết áp có liên quan tới từng hiệu lực của mỗi thuốc khi dùng riêng rẽ.

PICXEL, trung tâm đã thiết kế nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi đã đánh giá trên siêu âm tim ảnh hưởng của kết hợp perindopril/indapamide lên phì thất trái so với enalapril.

Ở PICXEL, những bệnh nhân cao huyết áp phì thất trái (định nghĩa chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) > 120 g/m² ở nam và > 100 g/m² ở nữ) được chọn ngẫu nhiên uống perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg hoặc enalapril 10 mg một ngày cho một đợt điều trị 1 năm. Liều được điều chỉnh theo kiểm soát huyết áp, lên đến perindopril 8 mg và indapamide 2,5 mg hoặc enalapril 40 mg một lần mỗi ngày. Chỉ 34% đối tượng duy trì điều trị với perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (so với 20% dùng enalapril 10 mg).

Khi kết thúc điều trị, LVMI đã giảm có ý nghĩa ở nhóm dùng perindopril/indapamide (-10,1 g/m²) hơn là nhóm dùng elanapril (-1,1 g/m²). Sự khác nhau về LVMI giữa các nhóm là -8,3 (95% CI (-11,5; -5,0), $p < 0,0001$).

Hiệu quả tốt hơn trên LVMI đã đạt được với liều perindopril/cao hơn so với liều được phép của sản phẩm này.

Hiệu quả tốt hơn trên LVMI đã đạt được với perindopril 8 mg/indapamide 2,5 mg.

Liên quan đến huyết áp, trung bình ước tính giữa các nhóm khác nhau ở nhóm ngẫu nhiên tương ứng là -5,8 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7), $p < 0,0001$) cho huyết áp tâm thu và -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9), $p = 0,0004$) cho huyết áp tâm trương, trong nhóm perindopril/indapamide.

Bệnh nhi:

Amlodipine

Trong một nghiên cứu gồm 268 trẻ em từ 6 đến 17 tuổi bị cao huyết áp thứ phát, so sánh liều 2,5 mg, và 5 mg với giả dược, đã chỉ ra rằng cả hai liều đều làm giảm huyết áp tâm thu đáng kể so với khi dùng giả dược. Sự khác biệt giữa hai liều thì không đáng kể. Những ảnh hưởng lâu dài của Amlodipine lên sự tăng trưởng, tuổi dậy thì và giới tính chưa được nghiên cứu. Hiệu quả của Amlodipine trong điều trị cho trẻ đang lớn để giảm tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong do tim mạch cũng không được thiết lập.

Đặc tính dược động học:

Co-Amlessa:

Uống đồng thời perindopril/indapamide và amlodipine không làm thay đổi các đặc tính dược động học so với uống riêng từng thành phần.

Perindopril

Hấp thu và sinh khả dụng

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

Perindopril là tiền chất. Có 27% liều perindopril vào được trong tuần hoàn ở dưới dạng chất chuyển hóa perindoprilat có hoạt tính. Nồng độ đỉnh của perindoprilat trong huyết tương đạt sau khi uống Perindopril 3-4 giờ.

Thức ăn làm hạn chế chuyển hóa sang perindoprilat, tức hạn chế sinh khả dụng, vì vậy, cần uống perindopril arginine làm 1 liều duy nhất trong ngày vào buổi sáng, uống trước bữa ăn.

Đã chứng minh có liên quan tuyến tính giữa liều dùng perindopril với sự phơi nhiễm của thuốc này trong huyết tương.

Phân bố

Thể tích phân bố (Vd) của perindoprilat dạng tự do khoảng 0,2 lít/kg. Protein gắn kết perindoprilat chiếm 20% protein huyết tương, chủ yếu gắn với enzyme chuyển dạng angiotensine, nhưng tỷ lệ liên kết phụ thuộc vào liều dùng.

Chuyển hóa

Perindopril là một tiền thuốc. 27% liều uống perindopril hấp thu vào tuần hoàn chung dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính perindoprilat. Bên cạnh perindoprilat có hoạt tính, perindopril còn chuyển hóa thành 5 dẫn chất chuyển hóa không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của perindoprilat đạt được trong vòng 3 đến 4 giờ.

Thải trừ

Perindoprilat thải qua nước tiểu và thời gian bán thải của phần không liên kết là khoảng 17 giờ, đạt trạng thái ổn định trong vòng 4 ngày.

Tuyến tính/không tuyến tính

Mối tương quan giữa liều dùng của perindopril và tổng lượng thuốc trong huyết tương đã được chứng minh là tuyến tính.

Quản thế bệnh nhân đặc biệt

- Người cao tuổi: thải trừ perindoprilat giảm ở người cao tuổi, tương tự như ở bệnh nhân suy tim và suy thận.
- Bệnh nhân suy thận: hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có thể cân nhắc tùy thuộc vào mức độ suy thận (độ thanh thải creatinin).

- Trong trường hợp thăm phân máu: độ thanh thải của perindoprilat là 70 mL/phút.
- Bệnh nhân xơ gan: được động học của perindopril bị thay đổi, độ thanh thải gan của thuốc mẹ giảm đi một nửa. Tuy nhiên lượng perindoprilat được tạo thành không giảm đi, do đó cần hiệu chỉnh liều.

Indapamide

Hấp thu

Indapamide hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ống tiêu hoá.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt ở người vào khoảng một giờ sau khi uống indapamide.

Phân bố

Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là 79%.

Chuyển hóa, thải trừ

Thời gian bán thải trong khoảng 14 và 24 giờ (trung bình 18 giờ). Sử dụng liều lặp lại không gây tích lũy thuốc.

Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (70% của liều uống) và qua phân (22% của liều dùng) dưới dạng các chất chuyển hoá không có hoạt tính.

Quản thể bệnh nhân đặc biệt

Dược động học không thay đổi trên bệnh nhân suy thận.

Amlodipine

Hấp thu và sinh khả dụng

Sau khi uống ở mức 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%.

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

Phân bố

Thể tích phân bố (Vd) khoảng 21 lít/kg. Sinh khả dụng không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nghiên cứu in vitro cho thấy khoảng 97,5% amlodipine lưu thông có gắn vào protein huyết tương.

Chuyển hóa

Amlodipine chuyển hóa phần lớn ở gan để cho các chất chuyển hóa không có hoạt tính với 10% chất mẹ và 60% các chất chuyển hóa được bài tiết trong nước tiểu.

Thải trừ

Thời gian bán thải thải trừ khỏi huyết tương khoảng 35-50 giờ và do đó có thể sử dụng thuốc liều một lần trong ngày.

Quản thể bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

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. Liều dùng khuyến cáo cho người cao tuổi giống như cho người trẻ tuổi, tuy nhiên nếu tăng liều thì phải thận trọng.

Suy thận

Với người bệnh thận Co-Amlessa có thể dùng được cho bệnh nhân có độ thanh lọc creatinin (ClCr) ≥ 60 ml/phút, và không thích hợp khi dùng cho bệnh nhân có độ thanh lọc creatinin (ClCr) < 60 ml/phút. Với những bệnh nhân này, khuyến cáo nên chỉnh liều theo từng cá thể với mỗi thành phần của Co-Amlessa. Những thay đổi nồng độ amlodipine không tương quan với mức độ suy thận.

Suy gan

Với người suy chức năng gan: cũng như mọi chất đối kháng calci, thời gian bán thải của amlodipine sẽ kéo dài ở bệnh nhân suy chức năng gan.

Bệnh nhi:

Một nghiên cứu PK được tiến hành trên 74 trẻ em tuổi từ 12 tháng tới 17 tuổi (34 bệnh nhân từ 6 đến 12 tuổi và 28 bệnh nhân từ 13 tới 17 tuổi) uống Amlodipine liều từ 1,25 đến 20 mg từ một đến hai lần mỗi ngày. Đối với trẻ em từ 6 đến 12 tuổi và thanh niên 13 đến 17 tuổi có độ thanh thải điển hình (CL/F) tương ứng là 22,5 và 27,4 L/h ở nam, 16,4 và 21,3 L/h ở nữ. Sự thay đổi lớn về phơi nhiễm giữa những cá nhân được giám sát. Số liệu thông báo đối với trẻ dưới 6 tuổi bị hạn chế.

Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

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

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

KRKA, D.D., NOVO MESTO

Šmarješka cesta 6,

8501 Novo mesto, SLOVENIA

Cơ sở đăng ký thuốc:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TENAMYD

Lô Y01-02A đường Tân Thuận, khu công nghiệp/khu chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.

