

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_xThuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Perisamlor 10 mg/ 10 mg
Perisamlor 10 mg/ 5 mg
Perisamlor 5 mg/ 10 mg
Perisamlor 5 mg/ 5 mg

CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.
 ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

1. Thành phần: Mỗi viên nén **Perisamlor** có chứa hoạt chất phối hợp theo bảng sau đây:

Thành phần: cho 1 viên	Perisamlor 10 mg/ 10 mg	Perisamlor 10 mg/ 5 mg	Perisamlor 5 mg/ 10 mg	Perisamlor 5 mg/ 5 mg
Hoạt chất: Perindopril (dưới dạng Perindopril arginine monohydrate)	10 mg (10,3 mg)	10 mg (10,3 mg)	5 mg (5,15 mg)	5 mg (5,15 mg)
Amlodipine (dưới dạng Amlodipine besylate)	10 mg (13,87 mg)	5 mg (6,935 mg)	10 mg (13,87 mg)	5 mg (6,935 mg)
Tá dược: Silicified microcrystalline cellulose, magnesi stearate				

2. Dạng bào chế: Viên nén.
 Mô tả sản phẩm: Viên nén hình tròn, màu trắng, 2 mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:
Perisamlor 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 - Cách dùng:
 4.1. Liều dùng:
 - Liều thông thường: 1 viên Perisamlor mỗi ngày.
 - 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 Perisamlor 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 người cao tuổi:
 Thải trừ của perindoprilate 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 Perisamlor 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. Được 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.

Trẻ em:

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

4.2. Cách dùng:

- Dùng đường uống.
- Nên dùng viên nén **Perisamlor** dưới dạng liều đơn, tốt nhất uống vào buổi sáng và trước khi ăn.

5. Chống chỉ định:

Thuốc **Perisamlor** chống chỉ định trong các trường hợp sau:

Liên quan đến perindopril

- Quá mẫn với hoạt chất thuốc, các thuốc ức chế men chuyển angiotensin khác.
- Tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển trước đó.
- Phù mạch do di truyền hoặc vô căn.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.
- Sử dụng đồng thời với thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (mức lọc cầu thận $< 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$).
- Các phương pháp điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm.
- Hẹp đáng kể động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở một quả thận đảm nhận chức năng còn lại.

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 perisamlor

- 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 Perisamlor.
- Quá mẫn với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

6.1. Cảnh báo khi dùng:

Liên quan đến perindopril

Quá mẫn/Phù mạch:

Phù mạch ở mặt, các đầu chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản hiếm khi được ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển, bao gồm cả perindopril. Hiện tượng này có thể xuất hiện vào bất cứ lúc nào trong thời gian điều trị.

Nếu hiện tượng này xảy ra, nên dừng ngay thuốc 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 mặt và môi thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù các thuốc kháng histamin có thể có tác dụng làm giảm triệu chứng.

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

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

Phù mạch ở đường ruột hiếm khi được ghi nhận trên bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển.

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

Phối hợp perindopril với sacubitril/valsartan được chống chỉ định do làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan chỉ được bắt đầu dùng 36 giờ sau khi kết thúc liều cuối cùng của perindopril. Nếu điều trị bằng sacubitril/valsartan dừng, liệu pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

Sử dụng đồng thời của các ức chế NEP (như racecadotril) và ức chế enzyme chuyển cũng 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 ức chế NEP (như racecadotril) trên bệnh nhân đang dùng perindopril.

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

Bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể tăng nguy cơ phù mạch (như 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 men 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 men chuyển nhưng các phản ứng này có thể xuất hiện lại nếu vô ý tiếp xúc lại với dị nguyên.

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

Giảm bạch cầu/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển. Hiếm khi xuất hiện giảm bạch cầu ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố phức tạp khác.

Nên đặc biệt thận trọng khi dùng perindopril và amlodipine cho bệnh nhân có bệnh mạch máu collagen, bệnh nhân đang điều trị suy giảm miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid, hoặc kết hợp các yếu tố nguy cơ này, đặc biệt nếu bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân trong các bệnh nhân này có nhiễm khuẩn nặng, đôi khi không đáp ứng với liệu pháp điều trị kháng sinh tích cực.

Nếu dùng perindopril/amlodipine 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:

Có khả năng tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi 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 với ức chế enzyme chuyển. Điều trị bằng các thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố đóng góp. Suy chức năng thận thậm chí có thể xuất hiện chỉ với thay đổi nhẹ creatinine huyết thanh trên bệnh nhân 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 men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Phong tỏa kép hệ RAAS bằng cách sử dụng phối hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren do đó không được khuyến cáo.

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

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

Tăng aldosterone tiên phát:

Bệnh nhân bị tăng aldosterone tiên phát nhìn chung không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp hoạt động thông qua việc ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo.

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 tăng huyết áp không biến chứng và có khả năng xuất hiện nhiều hơn trên bệnh nhân có giảm khối lượng tuần hoàn như điều trị bằng các thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thâm 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 Coveram.

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 9 mg/ml (0,9%). Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định cho liệu tiếp theo, liệu 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 creatinine < 60 ml/phút), khuyến cáo điều chỉnh liều với từng thành phần.

Kiểm soát kali và creatinine 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 creatinine huyết thanh, thường hồi phục sau khi dùng 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 creatinine, 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 men gan rõ rệt nên ngừng dùng ức chế enzyme chuyển và được theo dõi y tế thích hợp.

Chủng 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 chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/gây mê:

Ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn hoặc trong quá trình gây mê sử dụng các thuốc có thể gây hạ huyết áp, Coveram có thể ức chế sự hình thành angiotensin II thứ phát để bù lại lượng renin bị giải phóng. Nên ngừng dùng Coveram 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, co-trimoxazole được biết đến là trimethoprim/sulfamethoxazole).

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

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

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 NYHA III-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.

Suy 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 bằng Amlodipine với liều thấp và thận trọng khi khởi trị cũng như khi tăng liều. Yêu cầu tăng liều chậm và kiểm soát chặt chẽ ở bệnh nhân suy gan nặng.

Người cao tuổi:

Cần tiến hành tăng liều với sự cẩn trọng ở bệnh nhân cao tuổi.

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 đến Perisamlor

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 Perisamlor.

6.2. Thận trọng khi sử dụng:

Tương tác

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

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản:

Phụ nữ có thai:

Liên quan đến perindopril:

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

Bằng chứng dịch tễ học cho thấy chưa có kết luận về nguy cơ gây dị tật thai nhi sau khi dùng các thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu thai kỳ; tuy nhiên không loại trừ khả năng tăng nhẹ

nguy cơ này. Trừ trường hợp cần tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển sang điều trị bằng thuốc hạ huyết áp khác được coi là an toàn trong thời kỳ có thai. Khi bệnh nhân được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức và nếu có thể nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Việc dùng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ được biết gây độc tính trên thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ôi, chậm xương hóa hộp sọ) và gây độc trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng giữa thai kỳ, khuyến cáo nên siêu âm để kiểm tra chức năng thận và hộp sọ của thai nhi.

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

Liên quan đến 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 đang cho con bú:

Liên quan đến perindopril:

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

Liên quan đến amlodipine:

Hiện chưa biết amlodipine có bài tiết qua sữa mẹ hay không.

Quyết định tiếp tục/dùng 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:

Thuốc không gây ảnh hưởng trên 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 trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

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

Perindopril và 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, đau đầu, mệt mỏi, kiệt sức hoặc buồn nôn, khả năng phản ứng có thể bị suy giảm.

Khuyến cáo thận trọng khi dùng perindopril phối hợp amlodipine, đặc biệt khi bắt đầu điều trị.

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc:

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

Các thuốc gây tăng kali máu:

Một số thuốc hoặc các nhóm thuốc điều trị có thể làm gia tăng nguy cơ tăng kali máu: aliskiren, muối kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali, các thuốc ức chế men chuyển, các thuốc kháng thụ thể angiotensin II, các thuốc kháng viêm phi steroid, heparin, các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim và dạng phối hợp liều với sulfamethoxazol (Co-trimoxazole). Kết hợp perindopril/amlodipine với các thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali máu.

Các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) bằng cách sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan tới tần suất cao hơn của các biến cố bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với việc sử dụng đơn trị liệu thuốc tác động lên hệ RAAS.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời:

Aliskiren:

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

Điều trị ngoài cơ thể:

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

Không khuyến cáo dùng đồng thời:

Aliskiren:

Những bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ bị tăng kali máu, làm xấu đi chức năng thận và tỷ lệ bệnh tật và tử vong do bệnh lý tim mạch tăng lên.

Liệu pháp phối hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin:

Đã có báo cáo trong y văn cho thấy những bệnh nhân bị chứng xơ vữa động mạch, suy tim hoặc đái tháo đường có tổn thương nội tạng, liệu pháp phối hợp thuốc 5 mg và thuốc chặn thụ thể angiotensin có liên quan đến tần suất bị hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu, và xấu đi chức năng thận (gồm cả suy thận cấp) cao hơn so với sử dụng duy nhất một thuốc tác động lên hệ thống renin - angiotensin - aldosterone. Ức chế kép (ví dụ như phối hợp thuốc 5 mg và thuốc chặn thụ thể angiotensin II) nên được hạn chế ở các trường hợp cụ thể kèm theo theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.

Estramutine:

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

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

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

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

Lithi:

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

Đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời:

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

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

Thuốc lợi tiểu không giữ kali:

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

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

Cần theo dõi chức năng thận (nồng độ creatinin) trong vài tuần đầu điều trị bằng ức chế men chuyển.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenon, spironolacton):

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

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

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

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

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

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

Phối hợp yêu cầu cần thận:

Các thuốc giống giao cảm:

Các thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các 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):

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 cẩn trọng:

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4:

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

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 trong tuần hoàn. Biểu hiện lâm sàng tương ứng với sự thay đổi dược động học này của thuốc có thể rõ hơn ở bệnh nhân cao tuổi. Do đó, có thể cần phải theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều Perindopril/amlodipine.

Có sự tăng nguy cơ bị hạ huyết áp ở những bệnh nhân dùng clarithromycin với amlodipine. Khuyến cáo cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng đồng thời amlodipine với clarithromycin.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời:

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

Tacrolimus:

Có nguy cơ bị tăng nồng độ tacrolimus máu khi phối hợp với amlodipine. Để tránh độc tính của tacrolimus, cần theo dõi nồng độ tacrolimus máu và điều chỉnh liều tacrolimus thích hợp khi dùng amlodipine ở bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus.

Các thuốc ức chế mTOR:

Các thuốc ức chế mTOR như sirolimus, temsirolimus và everolimus là những cơ chất của CYP3A. Amlodipine là một chất ức chế CYP3A yếu. Khi phối hợp sử dụng cùng với các thuốc ức chế mTOR, amlodipine có thể làm tăng nồng độ các thuốc ức chế mTOR.

Ciclosporine:

Không có các nghiên cứu tương tác thuốc nào giữa ciclosporine và amlodipine được kiểm soát ở những người tình nguyện khỏe mạnh hoặc những quần thể khác ngoại trừ những bệnh nhân ghép thận, khi nhận thấy nồng độ đáy thay đổi tăng lên (trung bình là 0%-40%) của ciclosporine. Cần cân nhắc theo dõi nồng độ ciclosporine ở những bệnh nhân ghép thận sử dụng amlodipine, và giảm liều ciclosporine nếu cần thiết.

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. Hạn chế liều của simvastatin ở những bệnh nhân sử dụng amlodipine 20 mg mỗi ngày.

Các phối hợp khác:

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.

9.2. Tương kỵ của thuốc

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

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, khó thở, ho, đau bụng, buồn nôn, khó tiêu, thay đổi thói quen đi vệ sinh, tiêu chảy, táo bón, ngứa chất ban, sưng khớp (sưng mắt cá chân), co thắt cơ, mệt mỏi, suy nhược.

Bảng liệt kê các tác dụng bất lợi

Các tác dụng bất lợi dưới đây đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng và/hoặc sử dụng hậu mãi 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).

MedADR Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Amlodipine	Perindopiril
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh	Viêm mũi	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu ái toan	-	Ít gặp*
	Giảm bạch cầu/ giảm bạch cầu trung tính	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Mất bạch cầu hạt hoặc giảm toàn thể huyết cầu	-	Rất hiếm gặp

	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Thiếu máu tan huyết trên bệnh nhân thiếu hụt bẩm sinh G-6PDH	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Rất hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn nội tiết	Hội chứng tăng tiết hormon chống bài niệu (ADH) không thích hợp (SIADH)	-	Chưa biết rõ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu	-	Ít gặp*
	Tăng glucose máu	Rất hiếm gặp	-
	Hạ natri máu	-	Ít gặp*
	Hạ glucose máu	-	Ít gặp*
Rối loạn tâm thần	Thay đổi tâm trạng (bao gồm cả lo âu)	Ít gặp	Ít gặp
	Mất ngủ	Ít gặp	-
	Trầm cảm	Ít gặp	-
	Rối loạn giấc ngủ	-	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt (đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị)	Thường gặp	Thường gặp
	Đau đầu (đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị)	Thường gặp	Thường gặp
	Buồn ngủ (đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị)	Thường gặp	Ít gặp*
	Rối loạn vị giác	Ít gặp	Thường gặp
	Dị cảm	Ít gặp	Thường gặp
	Ngất xỉu	Ít gặp	Ít gặp*
	Giảm cảm giác	Ít gặp	-
	Run	Ít gặp	-
	Tăng trương lực cơ	Rất hiếm gặp	-
	Bệnh lý thần kinh ngoại biên	Rất hiếm gặp	-
	Tai biến mạch máu não có thể gây ra bởi việc hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	-	Rất hiếm gặp
	Hội chứng ngoại tháp	Chưa biết rõ	-
Rối loạn trên mắt	Suy giảm thị giác	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
Rối loạn trên tim	Đánh trống ngực	Thường gặp	Ít gặp*
	Nhịp tim nhanh	-	Ít gặp*
	Đau thắt ngực	-	Rất hiếm gặp
	Nhồi máu cơ tim, có thể gây ra bởi việc hạ huyết áp quá mức ở những người có nguy cơ cao	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Loạn nhịp (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	Ít gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn mạch	Đỏ bừng mặt	Thường gặp	-
	Hạ huyết áp (và các tác động liên quan đến hạ huyết áp)	Ít gặp	Thường gặp
	Viêm mạch	Rất hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng	Ho	Ít gặp	Thường gặp
	Khó thở	Thường gặp	Thường gặp

ngực và trung thất	Co thắt phế quản	-	Ít gặp
	Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng	Thường gặp	Thường gặp
	Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp
	Nôn	Ít gặp	Thường gặp
	Khó tiêu	Thường gặp	Thường gặp
	Tiêu chảy	Thường gặp	Thường gặp
	Táo bón	Thường gặp	Thường gặp
	Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	-
	Khô miệng	Ít gặp	Ít gặp
	Tăng sản nướu	Rất hiếm gặp	-
	Viêm tụy	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm dạ dày	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn gan mật	Viêm gan, vàng da	Rất hiếm gặp	-
	Viêm gan ly giải tế bào hoặc viêm gan	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ban đỏ, phát ban	Ít gặp	Thường gặp
	Ngứa	Ít gặp	Thường gặp
	Tăng tiết mồ hôi	Ít gặp	Ít gặp
	Rụng tóc	Ít gặp	-
	Ban xuất huyết	Ít gặp	-
	Đổi màu da	Ít gặp	-
	Bệnh bóng nước	-	Ít gặp*
	Phù mắt, đầu chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản	Rất hiếm gặp	Ít gặp
	Mề đay	Ít gặp	Ít gặp
	Phản ứng mẫn cảm với ánh sáng	Rất hiếm gặp	Ít gặp*
	Hồng ban đa dạng	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Phù Quinck	Rất hiếm gặp	-
	Hội chứng Stevens-Johnson	Rất hiếm gặp	-
	Viêm da tróc vảy	Rất hiếm gặp	-
	Hoại tử da nhiễm độc	Chưa biết rõ	-
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau lưng	Rất hiếm gặp	-
	Sưng mắt cá chân	Thường gặp	Thường gặp
	Chuột rút	Thường gặp	Thường gặp
	Đau khớp, đau cơ	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn tiết niệu	Rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, tăng số lần đi tiểu	Ít gặp	Ít gặp
	Suy giảm chức năng thận	-	Ít gặp
	Suy thận cấp	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương	Ít gặp	Ít gặp
	Nữ hóa tuyến vú	Ít gặp	-
Rối loạn chung và tại vị trí đưa thuốc	Phù ngoại vi	-	Ít gặp*
	Phù	Rất phổ biến	-
	Mệt mỏi	Thường gặp	-
	Suy nhược	Thường gặp	Thường gặp
	Đau ngực	Ít gặp	Ít gặp*
	Ôm mệt	Ít gặp	Ít gặp*
	Đau	Ít gặp	-
Các xét	Tăng cân, giảm cân	Ít gặp	-

nghiệm	Tăng ure máu	-	Ít gặp*
	Tăng creatinin máu	-	Ít gặp*
	Tăng bilirubin máu	-	Hiếm gặp
	Tăng men gan	Rất hiếm gặp	Hiếm gặp
	Giảm haemoglobin và giảm haemalocrit	-	Rất hiếm gặp
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng	Ngã	-	Ít gặp*

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

Hướng dẫn xử trí ADR:

- Đánh giá mức độ nghiêm trọng của ADR để quyết định hướng xử trí lâm sàng phù hợp.
- Giảm liều hoặc ngừng thuốc trong điều kiện lâm sàng cho phép.
- Thực hiện các biện pháp điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ, đảm bảo chức năng sống còn cho người bệnh.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

11. Quá liều và xử trí

Chưa có kinh nghiệm về quá liều perindopril/amlodipine.

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 10 mg 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 men chuyển có thể bao gồm hạ huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, tăng hô hấp, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp chậm, chóng mặt, lo âu và ho.

Điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Nếu xuất hiện hạ huyết áp, nên để bệnh nhân ở nguyên tư thế 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. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: thuốc ức chế men chuyển và chẹn kênh canxi.

Phân loại ATC: C09BB04.

Cơ chế tác dụng:

Perindopril/amlodipine kết hợp hai thuốc chống tăng huyết áp với cơ chế hỗ trợ nhau để kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn: amlodipine thuộc nhóm thuốc đối kháng kênh canxi và

perindopril thuộc nhóm thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Việc kết hợp hai thuốc này có tác dụng hiệp đồng cộng hạ huyết áp.

Perindopril

Cơ chế tác dụng:

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

Perindopril tác dụng thông qua chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc là perindoprilate. Các chất chuyển hóa khác không còn hoạt tính *in vitro*.

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 đầy 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 (tachyphylaxis).

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 nhân có 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 8 mg Perindopril tertbutylamin (tương đương với 10 mg 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 tiểu 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 8 mg perindopril tertbutylamin (tương đương với 10 mg 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 phông bể kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):

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

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

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

Do đó không nên sử dụng đồng thời các thuốc 5 mg 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 thuốc 5 mg 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 ức chế dòng ion canxi thuộc nhóm dihydropyridin (chẹn kênh chậm hoặc đối kháng ion canxi) và ức chế dòng ion canxi đi qua màng vào tế bào cơ tim và cơ trơn thành mạch máu. Cơ chế chống tăng huyết áp của amlodipine là do tác dụng trực tiếp giãn cơ trơn thành mạch máu. Cơ chế chính xác làm giảm đau thắt ngực của amlodipine chưa được xác định đầy đủ nhưng amlodipine làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ theo 2 cơ chế sau:

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

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

Hiệu quả và an toàn lâm sàng:

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, gout.

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 – 10 mg, 673 bệnh nhân điều trị bằng enalapril 10 – 20 mg, 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).

Số trường hợp gặp các biến cố lớn trong nghiên cứu CAMELOT
--

Tỷ lệ biến cố tim mạch. No (%)				Amlodipine so với giả được	
Kết quả chính	Amlodipine	Giả được	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 được (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 được, 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 tiểu 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, vữa 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 chẩn 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. Đặc tính dược động học:

Tốc độ và mức độ hấp thu của perindopril và amlodipine trong thuốc phối hợp 2 hợp chất trên không khác nhau rõ rệt so với tốc độ và mức độ hấp thu của amlodipine và perindopril trong trị liệu đơn độc.

Perindopril

Hấp thu:

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

Perindopril là một tiền dược. 27% liều dùng perindopril lưu hành trong máu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính là perindoprilate. Cùng với perindoprilate có hoạt tính, perindopril còn có 5 chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh của perindoprilate trong huyết tương đạt được sau 3-4 giờ. Việc dùng chung thuốc với thức ăn làm giảm sự chuyển thành perindoprilate, do đó làm giảm sinh khả dụng, vì vậy nên uống perindopril arginine một lần duy nhất trong ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

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

Phân bố:

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

Thải trừ:

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

Người cao tuổi, suy tim, suy thận:

Sự đào thải của perindoprilate 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.

Suy gan:

Độ thanh lọc của perindoprilate 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 Perindoprilate được tạo thành không giảm và do đó không cần hiệu chỉnh liều.

Amlodipine:

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

Sau khi uống với liều điều trị, amlodipine được hấp thu tốt, nồng độ đỉnh đạt được trong máu trong vòng 6-12 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc ước tính từ 64 đến 80%. Thể tích phân bố vào khoảng 21 lít/kg. Các nghiên cứu in vitro cho thấy khoảng 97,5% amlodipine trong tuần hoàn gắn với protein huyết tương.

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

Chuyển hóa sinh học, thải trừ:

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

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 phân 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: Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ Alu-Alu.

15. Điều kiện bảo quản, Hạn dùng, Tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên – Địa chỉ cơ sở sản xuất :

Công ty TNHH DRP Inter

Lô EB8, Đường số 19A, Khu công nghiệp Hiệp Phước - Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, Tp. HCM.

