

BOX FORMAT 103#00

TONS DIRECTS / SPOT COLOURS



NOIR + tramés



PMS 340 C



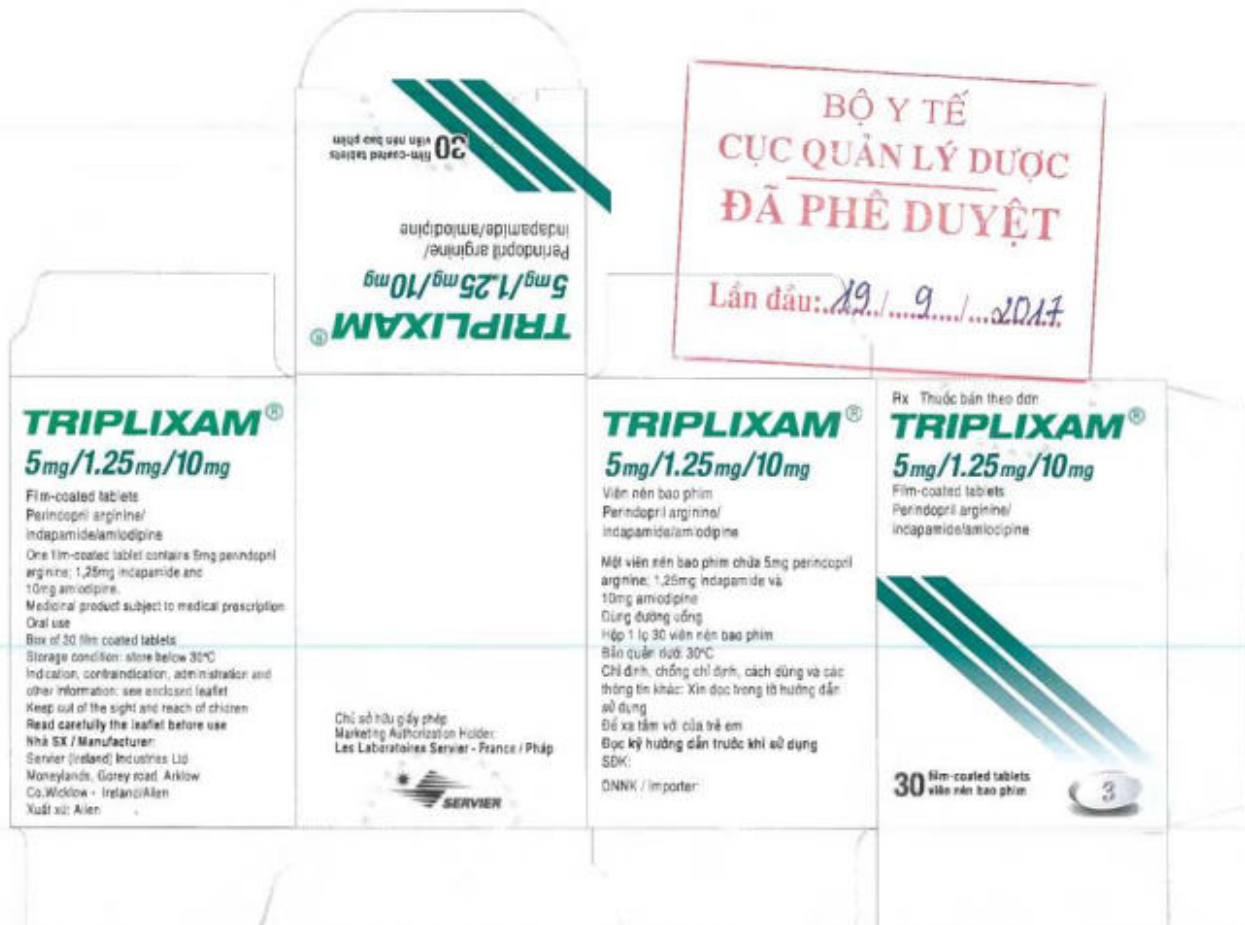
PMS 3292 C + tramés

ILLUSTRATOR

42 x 42 x 85
Création 28/09/2015
Version 4432_01.01

SI DTC
(01)
TRIPLIXAM 5/1.25/10 MG.
VIETNAM

TAMPER EVIDENT LABEL



Chỉ số hiệu giấy phép
Marketing Authorization Holder:
Les Laboratoires Servier - France / Pháp



Số lô SX/ Batch:

NSX/ Mfg:

HQ/ Exp: 01

TRƯỞNG ĐẠI DIỆN
BS. Nguyễn Thị Thu Thủy





LAB FORMAT 105#03

TONS DIRECTS / SPOT COLOURS



NOIR



PMS 340 C



PMS 3292 C



réserve de vernis
unvarnished space

ILLUSTRATOR

	43,5 X 67	SI DTC (01)
Création	28/09/2015	TRIPLIXAM 5MG/1.25MG/10MG
Version	4432_03.01	VIETNAM

THU 2 MON	THU 3 TUE	THU 4 WED	THU 5 THU	THU 6 FRI	THU 7 SAT	CN	SUN
Rx. Thuốc bán theo đơn TRIPLIXAM[®] 5mg/1.25mg/10mg Film-coated tablets Perindopril arginine/ indapamide/iodipine Dùng đúng uống. Bán dưới 30°C. Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng. Medicinal product subject to medical prescription. Oral use. Storage condition: store below 30°C. Read the package leaflet before use. Chỉ số hồ sơ giấy phép: Marketing Authorization Holder: Les Laboratoires Servier - France Nhà SX/Manufacturer: Servier (Ireland) Industries Ltd Moynelands, Gorey Road, Arklow Co. Wicklow - Ireland/Ireland 30 Film-coated tablets vẫn còn bao bì gốc SERVIER							

TRƯỞNG ĐẠI DIỆN
BS. Nguyễn Thị Thu Thủy



ĐỌC KỸ ĐƠN HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI DÙNG THUỐC
Rx - THUỐC CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ
ĐỂ CÓ THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ

TRIPLIXAM 5mg/1.25mg/5mg
TRIPLIXAM 5mg/1.25mg/10mg
TRIPLIXAM 10mg/2.5mg/5mg
Viên nén bao phim
perindopril arginin/indapamid/amlodipin

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Các hoạt chất gồm perindopril arginin, indapamid và amlodipin.

Một viên nén bao phim TRIPLIXAM 5mg/1.25mg/5mg chứa 3,395 mg perindopril tương đương 5 mg perindopril arginin, 1,25 mg indapamid và 6,935 mg amlodipin besilat tương đương 5 mg amlodipin.

Một viên nén bao phim TRIPLIXAM 5mg/1.25mg/10mg chứa 3,395 mg perindopril tương đương 5 mg perindopril arginin, 1,25 mg indapamid và 13,870 mg amlodipin besilat tương đương 10 mg amlodipin.

Một viên nén bao phim TRIPLIXAM 10mg/2.5mg/5mg chứa 6,790 mg perindopril tương đương 10mg perindopril arginin, 2,5mg indapamid và 6,935mg amlodipin besilat tương đương với 5mg amlodipin.

Các tá dược:

- Viên nhân: Hợp chất tinh bột calci carbonat: Calci carbonat 90 %, tinh bột ngô tiền gelatin hóa 10%, cellulose vi tinh thể (E460), natri croscarmellose (E468), magnesi stearat (E572), silic dioxyd keo khan, tinh bột tiền gelatin hóa.
- Màng bao: Glycerol (E422), hypromellose 6mPa.s (E464), macrogol 6000, magnesi stearat (E572), titan dioxyd (E171).

TRÌNH BÀY

Viên TRIPLIXAM 5mg/1.25mg/5mg màu trắng, hình tròn, bao phim, dài 9,75 mm, rộng 5,16 mm, khắc hình  trên một mặt và hình  trên mặt còn lại.

Viên TRIPLIXAM 5mg/1.25mg/10mg màu trắng, hình tròn, bao phim, dài 10,7 mm, rộng 5,66 mm, khắc hình  trên một mặt và hình  trên mặt còn lại.

Viên TRIPLIXAM 10mg/2.5mg/5mg màu trắng, hình tròn, bao phim, dài 11,5 mm, rộng 6,09 mm, khắc hình  trên một mặt và hình  trên mặt còn lại.

Hộp 1 lọ gồm 30 viên nén bao phim. Chứa hút ẩm đựng trong nắp hộp thuốc.

CHỈ ĐỊNH

TRIPLIXAM được chỉ định thay thế trong điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân đã được kiểm soát huyết áp khi kết hợp perindopril/indapamid và amlodipin có cùng hàm lượng.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

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

Phối hợp liều cố định không phù hợp với trị liệu khởi đầu.

Khi cần điều chỉnh liều, nên điều chỉnh với từng thành phần.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30ml/phút), chống chỉ định với TRIPLIXAM.

Ở bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin từ 30-60 ml/phút), chống chỉ định với TRIPLIXAM 10mg/2.5mg/5mg.

Khuyến cáo nên bắt đầu điều trị với liều thích hợp từ dạng phối hợp rời.

Theo dõi y tế thường xuyên bao gồm kiểm soát thường xuyên creatinin và kali.

Chống chỉ định điều trị đồng thời perindopril với aliskiren ở bệnh nhân suy thận (độ lọc cầu thận < 60ml/phút/1,73 m²).

Bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nặng, chống chỉ định với TRIPLIXAM.

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa, TRIPLIXAM nên được sử dụng với sự cân trọng do liều khuyến cáo của amlodipin trên những bệnh nhân này chưa được thiết lập.

Bệnh nhân lớn tuổi

Độ thanh thải của perindoprilat giảm ở người lớn tuổi.

Có thể điều trị TRIPLIXAM cho người lớn tuổi tùy thuộc vào chức năng thận.

Quần thể bệnh nhi

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

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân lọc thận
- Bệnh nhân bị bệnh suy tim mất bù mà không được điều trị
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30ml/phút)
- Suy thận vừa (độ thanh thải creatinin từ 30-60 ml/phút), chống chỉ định với TRIPLIXAM chứa 10mg/2,5mg của dạng phối hợp perindopril/indapamid (TRIPLIXAM 10mg/2.5mg/5mg).
- Mẫn cảm với thành phần hoạt chất, hoặc bất cứ dẫn xuất sulfonamid nào, mẫn cảm với dẫn xuất dihydropyridine, với bất cứ thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Tiền sử phù mạch (phù Quincke) liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin trước đó
- Phù mạch mang tính chất di truyền hoặc vô căn
- Giai đoạn 2 và 3 của thời kỳ mang thai
- Đang cho con bú
- Bệnh não do gan gây ra
- Suy gan nặng
- Hạ kali huyết
- Hạ huyết áp nặng
- Sốc (bao gồm sốc tim)
- Tắc nghẽn động mạch tâm thất trái (hẹp động mạch chủ)
- Suy tim huyết động không ổn định sau cơn nhồi máu cơ tim cấp

- Điều trị đồng thời TRIPLIXAM với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân tiểu đường hoặc suy thận (độ lọc cầu thận < 60ml/phút/1,73 m²)

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Tất cả các cảnh báo liên quan đến từng thành phần, được liệt kê dưới đây, nên được áp dụng trong phối hợp liều cố định của TRIPLIXAM.

Cảnh báo

Lithi

Kết hợp lithi với phối hợp perindopril/indapamid thường không được khuyến cáo.

Thuốc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Đã có bằng chứng về việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, các 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). Do đó phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron bằng cách phối hợp thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc aliskiren không được khuyến cáo.

Nếu liệu pháp phong bế kép là thực sự cần thiết, việc điều trị này chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia y tế và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân có bệnh thận do tiểu đường.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc các muối thay thế chứa kali

Việc kết hợp perindopril với các thuốc lợi tiểu giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc các muối thay thế chứa kali thông thường không được khuyến cáo.

Giảm bạch cầu trung tính/Mất bạch cầu hạt/Giảm tiểu cầu/Thiếu máu

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ức chế enzym chuyển dạng angiotensin. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố nguy cơ đi kèm, giảm bạch cầu trung tính rất hiếm khi xảy ra. Perindopril nên được sử dụng với sự thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân có bệnh máu tạo keo, đang điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch, đang điều trị với allopurinol hoặc procainamid, hoặc phối hợp của những yếu tố phức tạp này, đặc biệt nếu như đã có suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân này sẽ phát triển bệnh nhiễm trùng nặng mà trong một số trường hợp không đáp ứng với các kháng sinh mạnh. Nếu perindopril được sử dụng ở những bệnh nhân này, nên kiểm tra định kỳ số lượng tế bào bạch cầu và bệnh nhân nên được hướng dẫn cách báo cáo những dấu hiệu của nhiễm trùng (ví dụ viêm họng, sốt).

Quá mẫn/Phù mạch

Phù mạch ở mặt, các đầu chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo hiếm gặp trên những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, bao gồm perindopril. Phản ứng này có thể xuất hiện bất cứ thời gian nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy, nên kịp thời ngừng dùng perindopril và bắt đầu quá trình theo dõi thích hợp, tiếp tục cho đến khi các triệu chứng xuất hiện thoái lui hoàn toàn. Trong khoảng thời gian này, các triệu chứng sưng mặt và môi thường tự hết mà không cần điều trị, cho dù các thuốc kháng histamin có thể có hiệu quả làm giảm triệu chứng.

Phù mạch liên quan đến phù thanh môn có thể gây tử vong. Khi xuất hiện các triệu chứng phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể dẫn đến tắc nghẽn đường thở, biện pháp thích hợp bao gồm tiêm dưới da dung dịch epinephrine 1:1000 (0,3ml -0,5ml) và/ hoặc biện pháp đảm bảo đường thở tốt nên được áp dụng kịp thời.

Bệnh nhân da đen đã được báo cáo là có tỷ lệ phù mạch cao hơn nhóm bệnh nhân khác khi sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến việc điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin có thể tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.

Phù mạch đường tiêu hóa đã được ghi nhận là hiếm gặp trên các bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin. Các bệnh nhân này xuất hiện triệu chứng đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có phù mắt xuất hiện trước và nồng độ C-1 esterase ở mức bình thường. Chẩn đoán phù mạch bao gồm chụp CT ổ bụng, hoặc siêu âm, hoặc bằng phẫu thuật và mất các triệu chứng sau khi ngừng dùng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin. Nên chẩn đoán phân biệt phù mạch đường tiêu hóa trên bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin có biểu hiện đau bụng.

Các phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm

Các báo cáo riêng lẻ trên những bệnh nhân đã trải qua những phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng khi sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin trong quá trình giải mẫn cảm với nọc của một số loại côn trùng (ong, ong vò vẽ). Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin nên được sử dụng với sự thận trọng ở những bệnh nhân dị ứng đã được điều trị giải mẫn cảm, và tránh sử dụng ở những bệnh nhân đang dùng miễn dịch trị liệu. Tuy nhiên những phản ứng này có thể được ngăn ngừa bằng cách tạm thời dừng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin trong vòng 24h trước khi điều trị cho bệnh nhân cần cả thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin và giải mẫn cảm.

Các phản ứng phản vệ trong quá trình lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)

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

Bệnh nhân thẩm tích máu

Phản ứng phản vệ đã được báo cáo trên những bệnh nhân thẩm tích máu với màng lọc tốc độ cao (ví dụ AN 69®) được điều trị đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin. Trên các bệnh nhân này, nên xem xét sử dụng loại màng thẩm tích máu khác hoặc sử dụng các thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác.

Phụ nữ có thai

Không nên bắt đầu sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin trong thời gian mang thai. Trừ trường hợp cần thiết phải tiếp tục điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, bệnh nhân dự định mang thai nên đổi sang điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp khác mà độ an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai đã được thiết lập. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng dùng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin ngay lập tức và nên bắt đầu điều trị thay thế bằng một thuốc khác nếu thích hợp.

Bệnh não do gan

Khi bị suy gan, các thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc giống thiazid có thể gây ra bệnh não do gan. Nên dừng thuốc lợi tiểu ngay lập tức nếu điều này xảy ra.

Nhạy cảm với ánh sáng

Các trường hợp nhạy cảm với ánh sáng khi dùng các thuốc lợi tiểu thiazid hoặc giống thiazid đã được báo cáo. Nếu các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, nên dừng thuốc. Nếu việc dùng trở lại các thuốc lợi tiểu là thực sự cần thiết, bệnh nhân nên tránh để da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.

Thận trong khi sử dụng:

Suy thận

- Trong trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30ml/phút), chống chỉ định với TRIPLIXAM.

- Ở bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút), chống chỉ định với TRIPLIXAM chứa 10mg/2,5mg của dạng phối hợp perindopril/indapamid (TRIPLIXAM 10mg/2.5mg/5mg).

- Ở những bệnh nhân tăng huyết áp không có tổn thương thận rõ ràng trước đó và kiểm tra máu tới thận cho thấy chức năng thận suy giảm, điều trị nên được dừng và có thể bắt đầu lại với liều thấp hoặc đơn trị liệu.

Ở những bệnh nhân này theo dõi y tế bao gồm kiểm soát kali và creatinin, sau 2 tuần điều trị và mỗi 2 tháng trong quá trình điều trị ổn định. Suy thận được báo cáo chủ yếu ở những bệnh nhân suy tim nặng hoặc đã có nền tảng suy thận bao gồm hẹp động mạch thận.

Thuốc này không được khuyến cáo trong trường hợp hẹp động mạch thận hai bên hoặc chỉ còn chức năng một thận.

- Nguy cơ hạ huyết áp động mạch và/ hoặc suy thận (trong trường hợp suy tim, mất nước và điện giải...). Rối loạn đáng kể của hệ renin-angiotensin-aldosteron đã được quan sát với perindopril khi bị mất nước và điện giải rõ ràng (chế độ ăn kiêng muối hoặc điều trị lợi tiểu kéo dài), ở những bệnh nhân huyết áp ban đầu thấp, trong trường hợp hẹp động mạch thận, suy tim sung huyết hoặc xơ gan có phù và cổ trướng.

Việc ức chế hệ thống này bằng một thuốc ức chế enzyme chuyển dạng angiotensin có thể gây ra hạ huyết áp đột ngột và/hoặc tăng mức creatinin huyết tương, chỉ rõ sự suy giảm chức năng thận, trong thời gian đầu điều trị và trong 2 tuần đầu của điều trị. Trong một số trường hợp, điều này trở nên cấp tính lúc khởi phát, mặc dù hiếm, và khởi phát tại các thời điểm khác nhau.

Trong những trường hợp này, điều trị nên được bắt đầu với liều thấp và tăng dần liều. Ở những bệnh nhân có bệnh thiếu máu tim và bệnh mạch máu não, việc hạ huyết áp quá mức có thể gây ra nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

- Thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc lợi tiểu giống thiazid chỉ hiệu quả hoàn toàn khi chức năng thận bình thường hoặc suy giảm nhẹ (mức creatinin huyết tương dưới 25mg/l, nghĩa là 220µmol/l ở người trưởng thành).

Ở người lớn tuổi, mức creatinin huyết tương cần được điều chỉnh theo tuổi, cân nặng và giới tính.

Giảm thể tích máu thứ phát do mất nước và muối gây ra bởi lợi tiểu tại thời gian đầu điều trị có thể gây ra giảm độ lọc ở tiểu cầu thận. Điều này có thể dẫn đến tăng ure máu và creatinin huyết tương. Việc suy giảm chức năng thận thoáng qua này không gây ra hệ quả ở những cá thể có chức năng thận bình thường nhưng nó có thể làm trầm trọng hơn việc suy giảm chức năng thận đã có trước đó.

- Amlodipin có thể sử dụng ở những bệnh nhân suy thận với liều thông thường. Thay đổi nồng độ amlodipin huyết tương không liên quan đến độ suy thận.

- Hiệu quả của việc kết hợp trong TRIPLIXAM chưa được kiểm tra ở các bệnh nhân có bất thường về thận. Ở bệnh nhân suy thận, liều của TRIPLIXAM nên tôn trọng liều của các thành phần khi uống riêng lẻ.

Hạ huyết áp và mất nước và natri

- Có nguy cơ hạ huyết áp bất ngờ khi có sự mất natri trước đó (đặc biệt ở những bệnh nhân có hẹp động mạch thận). Do đó kiểm tra toàn thân nên được tiến hành khi có những dấu hiệu lâm sàng của mất nước và điện giải, có thể xuất hiện khi đang bị tiêu chảy hoặc nôn. Theo dõi thường xuyên điện giải huyết tương nên được tiến hành trên những bệnh nhân này.

Hạ huyết áp đáng kể có thể cần thực hiện một đường truyền tĩnh mạch muối đẳng trương.

Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định để tiếp tục việc điều trị. Sau khi tái thiết lập thể tích tuần hoàn và huyết áp, điều trị có thể bắt đầu lại hoặc bằng cách giảm liều hoặc với chỉ một thành phần.

- Tất cả các thuốc lợi tiểu đều có thể gây hạ natri máu, đôi khi gây hậu quả nghiêm trọng. Việc hạ natri huyết tương có thể không có triệu chứng lúc đầu và do đó việc kiểm tra chỉ số thường xuyên là cần thiết, và đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi và xơ gan.

Kali

- Việc kết hợp indapamid với perindopril và amlodipin không ngăn ngừa hạ kali máu khởi phát đặc biệt ở những bệnh nhân tiểu đường hoặc bệnh nhân suy thận. Cũng như tất cả các thuốc hạ huyết áp khác khi phối hợp với thuốc lợi tiểu, kiểm tra thường quy kali huyết tương nên được tiến hành.

- Tăng kali huyết tương đã được quan sát ở một số bệnh nhân đã được điều trị với ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, bao gồm perindopril. Các yếu tố nguy cơ làm tăng kali máu bao gồm suy thận, giảm chức năng thận, tuổi (>70 tuổi), tiểu 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 các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), chế phẩm bổ sung kali và các muối thay thế có chứa kali; hoặc bệnh nhân sử dụng các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh (ví dụ heparin). Việc sử dụng bổ sung kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các muối thay thế có chứa kali đặc biệt trên bệnh nhân suy thận có thể làm tăng có ý nghĩa nồng độ kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây ra loạn nhịp nghiêm trọng, đôi khi có thể dẫn đến tử vong. Nếu việc dùng đồng thời các thuốc nói trên được coi là cần thiết thì cần sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi kali huyết thanh.

- Sự mất kali và giảm kali máu là những nguy cơ chính của thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc lợi tiểu giống thiazid. Nguy cơ khởi phát hạ kali máu (<3,4 mmol/l) cần được phòng ngừa trên những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao như bệnh nhân lớn tuổi và/ hoặc bệnh nhân suy dinh dưỡng có hoặc không điều trị nhiều thuốc, bệnh nhân xơ gan bị phù và cổ trướng, bệnh nhân bị bệnh động mạch vành và bệnh nhân suy tim.

Trong trường hợp này, hạ kali máu làm tăng độc tính tim của các glycosid trợ tim và nguy cơ loạn nhịp.

Các cá thể với khoảng cách QT dài cũng là đối tượng có nguy cơ, cho dù do bẩm sinh hay do dùng thuốc.

Hạ kali máu, cũng như nhịp tim chậm, là yếu tố dẫn đến loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt xoắn đỉnh, có thể đe dọa đến tính mạng.

Kiểm soát kali huyết tương thường xuyên hơn được yêu cầu trong tất cả các trường hợp kể trên. Việc đo kali huyết tương nên được tiến hành trong tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị.

Nếu phát hiện mức kali thấp, việc điều chỉnh là cần thiết.

Calci

Thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc lợi tiểu giống thiazid có thể làm giảm lượng calci bài tiết qua nước tiểu và làm tăng nhẹ và thoáng qua lượng calci huyết tương. Tăng calci máu đáng kể có thể do cường tuyến giáp chưa được phát hiện trước đó. Trong trường hợp này, việc điều trị nên dừng trước khi thăm dò chức năng tuyến giáp.

Tăng huyết áp động mạch thận

Điều trị tăng huyết áp động mạch thận là việc tái tưới máu. Tuy nhiên, ức chế enzym chuyển dạng angiotensin có thể có tác dụng ở những bệnh nhân tăng huyết áp động mạch thận đang đợi phẫu thuật hoặc không thể phẫu thuật.

Nếu TRIPLIXAM được kê đơn cho những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ hẹp động mạch thận, điều trị nên được bắt đầu trong bệnh viện với việc theo dõi chức năng thận và kali, do một số bệnh nhân sẽ bị suy thận có hồi phục khi dừng điều trị.

Ho

Ho khan đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin. Ho đặc trưng là ho dai dẳng và chấm dứt sau khi ngừng điều trị. Nguyên nhân do dùng thuốc nên được cân nhắc trong triệu chứng này. Nếu việc điều trị bằng một thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin vẫn được ưu tiên, việc tiếp tục điều trị có thể được cân nhắc.

Xơ vữa động mạch

Nguy cơ hạ huyết áp có thể xuất hiện ở tất cả các bệnh nhân nhưng đặc biệt chú ý những bệnh nhân có bệnh thiếu máu cơ tim hoặc thiếu năng tuần hoàn não, với việc điều trị bắt đầu ở liều thấp.

Tăng huyết áp cấp tính

Hiệu quả và độ an toàn của amlodipin trên bệnh nhân tăng huyết áp cấp tính chưa được thiết lập.

Suy tim /Suy giảm chức năng tim

Bệnh nhân suy tim nên được điều trị với sự cân trọng.

Trong một nghiên cứu lâu dài, so sánh với giả dược trên những bệnh nhân có suy tim nặng (NYHA độ III-IV), tác dụng phụ phù phổi được báo cáo cao hơn ở nhóm dùng amlodipin khi so sánh với nhóm giả dược. Các thuốc chẹn kênh calci, bao gồm amlodipin, nên được sử dụng với sự cân trọng trên bệnh nhân suy tim sung huyết, vì chúng có thể làm tăng biến cố tim mạch và tử vong.

Trên những bệnh nhân có suy tim nặng (độ IV), điều trị nên được bắt đầu dưới sự giám sát y tế và giảm liều khởi trị. Không nên dùng điều trị với các thuốc chẹn beta trên những bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh động mạch vành: nên phối hợp thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin với thuốc chẹn beta.

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

Các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin nên được sử dụng thận trọng khi dùng cho các bệnh nhân có tắc nghẽn dòng máu đi ra từ thất trái.

Bệnh nhân tiểu đường

Trên bệnh nhân tiểu đường phụ thuộc insulin (xu hướng tự phát tăng kali), điều trị nên được khởi đầu dưới sự giám sát y tế và với liều thấp.

Mức đường huyết nên được theo dõi chặt trên những bệnh nhân tiểu đường trước (đó đã được điều trị bằng các thuốc tiểu đường dạng uống hoặc insulin, đặc biệt trong tháng đầu tiên khi điều trị với các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.

Kiểm soát đường huyết là quan trọng đối với bệnh nhân tiểu đường, đặc biệt khi mức kali thấp.

Chứng tụt

Tương tự các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin khác, tác dụng hạ huyết áp của perindopril có thể kém hiệu quả hơn trên bệnh nhân da đen, có thể là do tỷ lệ hoạt tính renin huyết tương thấp ở quần thể bệnh nhân da đen tăng huyết áp cao hơn.

Phẫu thuật/Gây mê

Ức chế enzym chuyển dạng angiotensin có thể gây hạ huyết áp trong trường hợp gây mê, đặc biệt khi thuốc gây mê có khả năng hạ huyết áp.

Do đó việc điều trị ức chế enzym chuyển dạng angiotensin có tác dụng kéo dài như perindopril được khuyến cáo là nên dừng trước khi phẫu thuật khoảng một ngày.

Suy gan

Rất hiếm khi, các ức chế enzym chuyển dạng angiotensin liên quan đến hội chứng bắt đầu bằng chứng vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử gan bạo phát và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin bị tăng vàng da và tăng đáng kể enzym gan nên ngưng sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin và cần được theo dõi y tế thích hợp.

Thời gian bán thải của amlodipin bị kéo dài và giá trị AUC cao hơn ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan; khuyến cáo liều chưa được thiết lập. Do đó amlodipin nên được khởi trị tại liều thấp với sự cẩn trọng, cả khi khởi trị cũng như khi tăng liều. Điều chỉnh liều chậm và kiểm soát chặt chẽ có thể được yêu cầu ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Hiệu quả của việc kết hợp trong TRIPLIXAM chưa được kiểm tra trên bệnh nhân suy gan. Liên quan đến hiệu quả của mỗi thành phần trong phối hợp này, TRIPLIXAM chống chỉ định ở bệnh nhân bị suy gan nặng, và thận trọng đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa.

Acid uric

Xu hướng bị bệnh gout có thể tăng ở những bệnh nhân có acid uric máu tăng.

Người lớn tuổi

Nên kiểm tra chức năng thận và mức kali trước khi bắt đầu điều trị. Liều đầu tiên cần được điều chỉnh theo đáp ứng của mức huyết áp, đặc biệt trong những trường hợp mất nước và điện giải để tránh khởi phát cơn hạ huyết áp đột ngột.

Ở bệnh nhân lớn tuổi nên thận trọng trong việc tăng liều amlodipin.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ ĐANG CHO CON BÚ

Do ảnh hưởng của các thành phần riêng lẻ trong sản phẩm phối hợp trên việc mang thai và cho con bú, TRIPLIXAM không được khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ đầu. Chống chỉ định TRIPLIXAM trong thai kỳ thứ hai và thứ ba.

Chống chỉ định TRIPLIXAM trong thời gian cho con bú. Quyết định cần thực hiện đó là ngừng cho con bú hay ngừng sử dụng TRIPLIXAM phụ thuộc vào tầm quan trọng của điều trị này với người mẹ.

Mang thai:

Perindopril:

Việc sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin không được khuyến cáo trong thai kỳ đầu. Việc sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin là chống chỉ định trong thai kỳ thứ hai và thứ ba.

Bằng chứng dịch tễ liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi sử dụng các chất ức chế enzym chuyển dạng angiotensin trong thai kỳ đầu chưa đi đến kết luận; tuy nhiên một sự tăng nhẹ nguy cơ là không thể loại trừ. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp khác đã thiết lập được dữ liệu an toàn cho việc sử dụng khi mang thai. Khi đã được chẩn đoán có thai, điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin nên dừng lại ngay lập tức, và nếu có thể, bắt đầu bằng trị liệu khác thay thế.

Việc sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin trong thai kỳ thứ hai và thứ ba được biết đến gây ra nhiễm độc thai nhi (suy giảm chức năng thận, thiếu ôi, chậm xương hóa hộp sọ) và độc tính sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Trong trường hợp đã sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin trong thai kỳ thứ hai, khuyến cáo siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin cần phải được theo dõi chặt chẽ việc hạ huyết áp.

Indapamid:

Không có hoặc có dữ liệu giới hạn (ít hơn 300 phụ nữ mang thai) từ việc sử dụng indapamid ở phụ nữ mang thai. Kéo dài việc sử dụng thiazid trong suốt thai kỳ thứ ba có thể làm giảm thể tích huyết tương của mẹ cũng như lưu lượng máu tử cung – nhau thai, có thể gây thiếu máu nhau thai cục bộ và chậm phát triển. Hơn nữa, một số trường hợp hiếm gặp của hạ đường máu và giảm tiểu 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.

Amlodipin:

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

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

Cho con bú

TRIPLIXAM được chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.

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.

Indapamid:

Không có đủ thông tin về sự bài tiết của indapamid/ các chất chuyển hóa vào sữa mẹ. Indapamid liên hệ mật thiết với các thuốc lợi tiểu thiazid có liên quan tới sự giảm hoặc thậm chí ức chế tiết sữa trong thời gian cho con bú.

Quá mẫn với các thuốc có nguồn gốc từ sulphonamid và hạ kali máu có thể xảy ra.

Amlodipin

Amlodipin chưa được biết đến có khả năng bài tiết qua sữa mẹ hay không.

Khả năng sinh sản:

Chung cho perindopril và indapamid:

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.

Amlodipin:

Thay đổi có hồi phục về sinh hóa ở đầu tinh trùng đã được báo cáo trên một số bệnh nhân được điều trị với thuốc chẹn kênh calci. Không đủ dữ liệu lâm sàng liên quan đến khả năng ảnh hưởng của amlodipin trên khả năng sinh sản. Ở một nghiên cứu trên chuột, các phản ứng bất lợi được ghi nhận trên khả năng sinh sản của chuột đực.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của TRIPLIXAM trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Perindopril và indapamid 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.

Amlodipin 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 THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Các dữ liệu lâm sàng chỉ ra rằng việc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron bằng việc kết hợp thuốc ức chế enzyme chuyển dạng angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren liên quan đến 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 với việc sử dụng một thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron đơn lẻ.

Thuốc làm tăng kali máu

Một vài thuốc hoặc liệu pháp điều trị có thể làm tăng kali máu: aliskiren, muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, thuốc kháng thụ thể angiotensin II (ARB), thuốc kháng viêm giảm đau không steroids, heparin, các tác nhân ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim. Sự kết hợp của các thuốc này làm gia tăng nguy cơ tăng kali máu.

Các phối hợp chống chỉ định

Aliskiren: ở bệnh nhân tiểu đường hoặc suy thận, tăng nguy cơ tăng kali máu, trầm trọng hơn bệnh lý thận và tăng nguy cơ bệnh tật tim mạch và tử vong.

Phối hợp không được khuyến cáo:

<i>Thành phần</i>	<i>Tương tác đã được biết với các thuốc</i>	<i>Tương tác với các thuốc khác</i>
perindopril/ indapamid	Lithi	Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo trong việc sử dụng đồng thời

		lithi và thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin. Sử dụng kết hợp perindopril, indapamid và lithi là không được khuyến cáo, nhưng khi cần thiết phải kết hợp, cần theo dõi thận trọng nồng độ lithi huyết thanh.
perindopril	Aliskiren	. Ở các bệnh nhân không bị đái tháo đường hoặc suy thận, có nguy cơ tăng kali máu, suy giảm chức năng thận, tăng bệnh lý tim mạch và tỷ lệ tử vong.
	Trị liệu phối hợp với thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin và thuốc chẹn thụ thể angiotensin	Đã có các báo cáo trong y văn, ở các bệnh nhân đã có xơ vữa động mạch, suy tim, hoặc tiểu đường có tổn thương cơ quan đích, việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin và thuốc chẹn thụ thể angiotensin có liên quan với việc gia tăng tần suất hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với việc sử dụng đơn trị liệu một tác nhân trong hệ renin-angiotensin-aldosteron. Phong bế kép (ví dụ sử dụng một thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin với một thuốc kháng thụ thể angiotensin II) nên được giới hạn trong những trường hợp riêng biệt nhất định với sự theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.
	Estramustin	Nguy cơ tăng các ảnh hưởng bất lợi như phù mạch thần kinh.
	Thuốc giữ kali (ví dụ triamteren, amilorid,...), muối kali	Tăng kali máu (có nguy cơ tử vong), đặc biệt khi kết hợp với suy thận (tác dụng tăng kali máu cộng hợp). Phối hợp perindopril với các thuốc đã được đề cập là không được khuyến cáo. Trong trường hợp có chỉ định phối hợp này, cần sử dụng cẩn trọng và theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh. Đối với sử dụng spironolacton trong suy tim, xem phần "Phối hợp cần sự thận trọng đặc biệt".
amlodipin	Dantrolen (tiêm truyền)	Ở động vật, đã quan sát thấy rung thất gây tử vong và trụy tim mạch liên quan đến tình trạng tăng kali máu sau khi sử dụng đồng thời verapamil và dantrolen đường tĩnh mạch. Do nguy cơ tăng kali máu, thuốc chẹn kênh calci như amlodipin được khuyến cáo tránh sử dụng đồng thời ở những bệnh nhân dễ tăng thân nhiệt ác tính và đang phải kiểm soát tăng thân nhiệt ác tính.
	Bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm	Sinh khả dụng có thể tăng ở một số bệnh nhân dẫn đến tăng hiệu quả hạ huyết áp.

Phối hợp yêu cầu thận trọng đặc biệt:

<i>Thành phần</i>	<i>Tương tác đã được biết với các thuốc</i>	<i>Tương tác với các thuốc khác</i>
perindopril/ indapamid /	Baclofen	Tăng hiệu quả chống tăng huyết áp. Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều chống tăng huyết áp nếu cần.
	Thuốc chống viêm non-steroid (bao gồm cả acid acetylsalicylic liều cao)	Khi một ức chế enzym chuyển dạng angiotensin được sử dụng đồng thời với một thuốc chống viêm non-steroid (ví dụ acid acetylsalicylic dùng liều kháng viêm, thuốc ức chế COX-2 và NSAID không chọn lọc) có thể làm suy giảm tác dụng chống tăng huyết áp. Việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin với NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp, và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân đã có chức năng thận kém. Phối hợp này nên được sử dụng thận trọng, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù nước hợp lý và cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị phối hợp này, và định kỳ sau đó.
perindopril	Thuốc chữa đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết dạng uống)	Các nghiên cứu dịch tễ học cho rằng việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin và các thuốc chữa đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết dạng uống) có thể làm tăng hiệu quả giảm đường huyết dẫn đến nguy cơ hạ đường huyết. Hiện tượng này có khả năng xuất hiện nhiều hơn trong những tuần đầu điều trị phối hợp và ở những bệnh nhân suy thận.
	Thuốc lợi tiểu không giữ kali	Những bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, đặc biệt những bệnh nhân có suy giảm thể tích và/hoặc muối có thể bị giảm huyết áp quá mức sau khi khởi trị với thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin. Khả năng hạ huyết áp có thể giảm thiểu bằng cách ngưng sử dụng lợi tiểu, bằng việc bù thể tích và muối trước khi khởi trị với liều thấp sau đó tăng dần liều của perindopril. Trong tăng huyết áp động mạch, khi các trị liệu lợi tiểu trước đó có thể gây suy giảm thể tích/muối, cần ngưng thuốc lợi tiểu trước khi khởi trị với thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, trong trường hợp này một thuốc lợi tiểu không giữ kali có thể được sử dụng lại sau đó hoặc thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin cần được sử dụng bắt đầu với liều thấp sau đó tăng dần liều. Trong suy tim sung huyết có sử dụng lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin nên được bắt đầu điều trị với liều rất thấp, có thể sau khi giảm liều của các thuốc lợi tiểu không giữ kali dùng kết hợp. Trong tất cả các trường hợp, chức năng thận (nồng độ creatinin) phải được theo dõi trong những tuần đầu điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.
	Thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenon, spironolacton)	Với eplerenon hoặc spironolacton ở liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày và liều thấp của thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin: Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu <40%, và trước đó đã điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin và thuốc lợi tiểu quai, có nguy cơ

Thành phần	Tương tác đã được biết với các thuốc	Tương tác với các thuốc khác
		tăng kali máu, nguy cơ tử vong, đặc biệt trong trường hợp không tuân thủ các khuyến cáo trong phối hợp này. Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp, kiểm tra sự vắng mặt của tăng kali máu và suy thận. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ kali và creatinin máu trong tháng đầu tiên điều trị, mỗi tuần một lần lúc khởi đầu và hàng tháng sau đó.
indapamid	Thuốc gây xoắn đỉnh	Do nguy cơ hạ kali máu, indapamid nên được sử dụng thận trọng khi dùng chung với các thuốc gây xoắn đỉnh như: - Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA (quinidin, hydroquinidin, disopyramid); - Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol); - Một vài thuốc an thần kinh (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), các thuốc nhóm benzamid (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), nhóm butyrophenon (droperidol, haloperidol), các thuốc an thần kinh khác (pimozid); - Các hoạt chất khác như bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin đường tĩnh mạch, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vincamin đường tĩnh mạch, methadon, astemizol, terfenadin. Phòng ngừa và điều chỉnh việc giảm kali nếu cần, theo dõi khoảng QT.
	Amphotericin B (đường tĩnh mạch), nhóm glucocorticoid và nhóm mineralocorticoid (đường toàn thân), tetracosactid, thuốc nhuận tràng kích thích	Tăng nguy cơ hạ kali (tác động cộng hợp). Theo dõi nồng độ kali và điều chỉnh nếu cần; đặc biệt cần nhắc trong các trường hợp điều trị với glycosid trợ tim. Không nên sử dụng thuốc nhuận tràng kích thích.
	Glycosid trợ tim	Nồng độ kali thấp làm tăng độc tính của glycosid trợ tim. Nồng độ kali và điện tâm đồ cần được theo dõi và điều trị này cần được xem xét lại nếu cần thiết.
amlodipin	Thuốc cảm ứng CYP3A4	Hiện không có dữ liệu về ảnh hưởng của thuốc cảm ứng CYP3A4 trên amlodipin. Việc sử dụng đồng thời thuốc cảm ứng CYP3Y4 (ví dụ: rifampicin, hypericum perforatum) có thể làm giảm nồng độ amlodipin huyết tương. Amlodipin nên được sử dụng thận trọng với CYP3A4.
	Thuốc ức chế CYP3A4	Việc sử dụng đồng thời amlodipin với thuốc ức chế CYP3A4 mạnh và vừa (thuốc ức chế protease, thuốc kháng nấm azol, thuốc kháng sinh phổ rộng như erythromycin, verapamil hay diltiazem) có thể làm tăng đáng kể nồng độ của amlodipin.

Thành phần	Tương tác đã được biết với các thuốc	Tương tác với các thuốc khác
		Nghiên cứu lâm sàng chỉ ra những thay đổi trong dược động học này có thể dễ nhận thấy hơn ở người cao tuổi. Theo dõi lâm sàng và chỉnh liều do đó được yêu cầu.

Phối hợp cần cân nhắc:

Thành phần	Tương tác đã được biết với các thuốc	Tương tác với các thuốc khác
perindopril/ indapamid/ amlodipin	Thuốc chống trầm cảm giống Imipramin (thuốc chống trầm cảm ba vòng), thuốc an thần kinh	Tăng khả năng chống tăng huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng (tác động cộng hợp).
	Những thuốc chống tăng huyết áp khác	Sử dụng các thuốc chống tăng huyết áp khác có thể làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp.
	Nhóm corticosteroid, tetracosactid	Giảm hiệu quả chống tăng huyết áp (giữ muối và nước do corticoid).
perindopril	Thuốc chống tăng huyết áp và thuốc giãn mạch	Sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrate khác, hoặc các thuốc giãn mạch, có thể làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp.
	Allopurinol, thuốc kìm hãm tế bào hoặc thuốc ức chế miễn dịch, corticoid dùng đường toàn thân hoặc procainamid	Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin có thể dẫn đến nguy cơ giảm bạch cầu.
	Thuốc gây mê	Các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin có thể làm tăng tác dụng hạ áp của các thuốc gây mê nhất định.
	Thuốc lợi tiểu (lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai)	Điều trị trước đó với liều cao các thuốc lợi tiểu có thể dẫn đến sự suy giảm thể tích và có nguy cơ hạ huyết áp khi khởi trị với perindopril.
	Gliptines (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)	Tăng nguy cơ phù mạch, do dipeptidyl peptidase đường tĩnh mạch (DPP-IV) suy giảm hoạt động bởi gliptin, ở các bệnh nhân điều trị phối hợp với thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.
	Thuốc giống	Các thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng chống

<i>Thành phần</i>	<i>Tương tác đã được biết với các thuốc</i>	<i>Tương tác với các thuốc khác</i>
	giao cảm	tăng huyết áp của các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.
	Vàng	Phản ứng Nitrotoxic (triệu chứng bao gồm đỏ bừng mắt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) được báo cáo hiếm gặp ở những bệnh nhân đang được tiêm muối vàng (Natri aurothiomalate) và sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin bao gồm perindopril.
indapamid	Metformin	Nhiễm toan lactic do metformin có thể gây ra bởi suy thận liên quan đến các thuốc lợi tiểu và đặc biệt là thuốc lợi tiểu quai. Không sử dụng metformin khi nồng độ creatinin huyết tương vượt quá 15 mg/l (135micromol/l) ở nam giới và 12 mg/l (110 micromol/l) ở nữ giới.
	Thuốc cản quang có chứa iod	Trong các trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, có nguy cơ tăng khả năng suy thận cấp, đặc biệt khi dùng liều cao thuốc cản quang có chứa iod. Bù nước cần phải thực hiện trước khi sử dụng hợp chất chứa iod.
	Calci (muối)	Nguy cơ tăng nồng độ calci do việc giảm thải trừ calci trong nước tiểu.
	Ciclosporin	Nguy cơ tăng nồng độ creatinin với nồng độ ciclosporin lưu thông không thay đổi, thậm chí khi không có suy giảm muối và nước.
amlodipin	Atorvastatin, digoxin, warfarin hoặc ciclosporin	Ở các nghiên cứu về tương tác trên lâm sàng, amlodipin không ảnh hưởng đến dược động học của atorvastatin, digoxin, warfarin, hoặc ciclosporin.
	Simvastatin	Việc sử dụng đồng thời đa liều amlodipin 10 mg với simvastatin 80 mg dẫn đến việc làm tăng 77% nồng độ của simvastatin so sánh với simvastatin sử dụng đơn độc. Không dùng quá 20mg simvastatin/ ngày ở những bệnh nhân sử dụng amlodipin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu an toàn.

Phản ứng bất lợi phổ biến nhất được báo cáo riêng rẽ cho perindopril, indapamid và amlodipin 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, indapamid hoặc amlodipin và được đánh giá với tần suất như sau: Rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1,000$ đến $\leq 1/100$); hiếm ($\geq 1/10,000$ đến $\leq 1/1,000$); rất hiếm ($\leq 1/10,000$); 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	Indapamid	Amlodipin
Nhiễm trùng	Viêm mũi	Rất hiếm	-	Không phổ biến
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu eosin	Không phổ biến *	-	-
	Mất bạch cầu hạt	Rất hiếm	Rất hiếm	-
	Thiếu máu bất sản	-	Rất hiếm	-
	Giảm toàn thể huyết cầu	Rất hiếm	-	-
	Giảm bạch cầu	Rất hiếm	Rất hiếm	Rất hiếm
	Giảm bạch cầu trung tính	Rất hiếm	-	-
	Thiếu máu tan máu	Rất hiếm	Rất hiếm	-
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm	Rất hiếm	Rất hiếm
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	-	Không phổ biến	Rất hiếm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết	Không phổ biến *	-	-
	Tăng kali máu có hội phục khi ngưng sử dụng	Không phổ biến *	-	-
	Hạ natri máu	Không phổ biến *	Chưa được biết đến	-
	Tăng đường máu	-	-	Rất hiếm
	Tăng calci máu	-	Rất hiếm	-
	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	-	-	Không phổ biến
	Thay đổi tâm trạng (bao gồm lo âu)	Không phổ biến	-	Không phổ biến
	Trầm cảm	-	-	Không phổ biến
	Rối loạn mất ngủ	Không phổ biến	-	-
	Nhầm lẫn	Rất hiếm	-	Hiếm
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng	Phổ biến	-	Phổ biến
	Đau đầu	Phổ biến	Hiếm	Phổ biến
	Dị cảm	Phổ biến	Hiếm	Không phổ biến
	Chóng mặt	Phổ biến	Hiếm	-
	Buồn ngủ	Không phổ biến *	-	Phổ biến
	Giảm cảm giác	-	-	Không phổ biến

	Loạn vị giác	Phổ biến	-	Không phổ biến
	Run	-	-	Không phổ biến
	Ngất	Không phổ biến *	Chưa được biết đến	Không phổ biến
	Tăng trương lực	-	-	Rất hiếm
	Bệnh thần kinh ngoại vi	-	-	Rất hiếm
	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	-	-
Rối loạn mắt	Suy giảm thị giác	Phổ biến	Chưa được biết đến	Không phổ biến
	Nhìn đôi	-	-	Không phổ biến
Rối loạn tai và tai trong	Ủ tai	Phổ biến	-	Không phổ biến
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Không phổ biến *	-	Phổ biến
	Nhịp tim nhanh	Không phổ biến *	-	-
	Đau thắt ngực	Rất hiếm	-	-
	Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	Rất hiếm	Rất hiếm	Rất hiếm
	Nhồi máu cơ tim thứ phát có thể do hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm	-	Rất hiếm
	Xoắn đỉnh (có nguy cơ tử vong)	-	Chưa được biết đến	-
Rối loạn mạch máu	Đỏ bừng mặt	-	-	Phổ biến
	Hạ huyết áp (và các hiệu ứng liên quan đến hạ huyết áp)	Phổ biến	Rất hiếm	Không phổ biến
	Viêm mạch	Không phổ biến *	-	Rất hiếm
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho	Phổ biến	-	Rất hiếm
	Khó thở	Phổ biến	-	Không phổ biến
	Cơ thắt phế quản	Không phổ biến	-	-
	Viêm phổi tăng bạch cầu eosin	Rất hiếm	-	-

Rối loạn dạ dày – ruột	Đau bụng	Phổ biến	-	Phổ biến
	Táo bón	Phổ biến	Hiếm	Không phổ biến
	Tiêu chảy	Phổ biến	-	Không phổ biến
	Rối loạn tiêu hóa	Phổ biến	-	Không phổ biến
	Buồn nôn	Phổ biến	Hiếm	Phổ biến
	Nôn	Phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
	Khô miệng	Không phổ biến	Hiếm	Không phổ biến
	Thay đổi thói quen đi tiểu	-	-	Không phổ biến
	Tăng sản nước	-	-	Rất hiếm
	Viêm tụy	Rất hiếm	Rất hiếm	Rất hiếm
	Viêm dạ dày	-	-	Rất hiếm
Rối loạn gan-mật	Viêm gan	Rất hiếm	Chưa được biết đến	Rất hiếm
	Vàng da	-	-	Rất hiếm
	Rối loạn chức năng gan	-	Rất hiếm	-
	Khả năng tân công của bệnh não gan trong trường hợp suy gan	-	Chưa được biết đến	-
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Phổ biến	-	Không phổ biến
	Phát ban	Phổ biến	-	Không phổ biến
	Phát ban có dát sần	-	Phổ biến	-
	Nổi mề đay	Không phổ biến	Rất hiếm	Rất hiếm
	Phù mạch	Không phổ biến	Rất hiếm	Rất hiếm
	Rụng tóc	-	-	Không phổ biến
	Ban xuất huyết	-	Không phổ biến	Không phổ biến
	Rối loạn sắc tố da	-	-	Không phổ biến
	Tăng tiết mồ hôi	Không phổ biến	-	Không phổ biến
	Chứng phát ban	-	-	Không phổ biến
	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	Không phổ biến *	Chưa được biết đến	Rất hiếm
	Pemphigoid	Không phổ biến *	-	-
	Hồng ban đa dạng	Rất hiếm	-	Rất hiếm
	Hội chứng Stevens-Johnson	-	Rất hiếm	Rất hiếm
	Tróc da	-	-	Rất hiếm

	Hoại tử biểu bì nhiễm độc	-	Rất hiếm	-
	Phù Quincke	-	-	Rất hiếm
	Có thể làm xấu đi tình trạng đã có của lupus ban đỏ cấp tính	-	Chưa được biết đến	-
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Co cơ	Phổ biến	-	Không phổ biến
	Phù mắt cá chân	-	-	Phổ biến
	Đau khớp	Không phổ biến *	-	Không phổ biến
	Đau cơ	Không phổ biến *	-	Không phổ biến
	Đau lưng	-	-	Không phổ biến
Rối loạn thận và tiết niệu	Rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, tăng tần số tiểu tiện bất thường	-	-	Không phổ biến
	Suy thận cấp	Rất hiếm	-	-
	Suy thận	Không phổ biến	Rất hiếm	-
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương dương	Không phổ biến	-	Không phổ biến
	Tăng phát triển tuyến vú ở nam giới	-	-	Không phổ biến
Rối loạn chung và tại vị trí đưa thuốc	Suy nhược	Phổ biến	-	Không phổ biến
	Mệt mỏi	-	Hiếm	Phổ biến
	Phù	-	-	Phổ biến
	Đau ngực	Không phổ biến *	-	Không phổ biến
	Đau	-	-	Không phổ biến
	Cảm giác bất ổn	Không phổ biến *	-	Không phổ biến
	Phù ngoại biên	Không phổ biến *	-	-
	Sốt	Không phổ biến *	-	-
Thông số	Tăng cân, giảm cân	-	-	Không phổ biến
	Tăng urea máu	Không phổ biến *	-	-
	Tăng creatinin máu	Không phổ biến *	-	-
	Tăng bilirubin máu	Hiếm	-	-
	Tăng enzym gan	Hiếm	Chưa được biết đến	Rất hiếm
	Giảm huyết sắc tố và heamatocrit	Rất hiếm	-	-

	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	Không phổ biến *	-	-

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

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 cân 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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, thuốc phối hợp. Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, chẹn kênh calci và lợi tiểu. Mã ATC: C09BX01

TRIPLIXAM là thuốc phối hợp ba thành phần hạ huyết áp với các cơ chế bổ sung cho nhau giúp kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp. Muối perindopril arginin là thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, indapamid là thuốc lợi tiểu nhóm chlorosulphamoyl và amlodipin là thuốc ức chế dòng ion calci thuộc nhóm dihydropyridin.

Đặc tính dược lý của TRIPLIXAM là tổng hợp các đặc tính dược lý của từng thành phần riêng biệt. Thêm vào đó, sự kết hợp perindopril/indapamid tạo ra tác dụng hiệp đồng cộng hiệu quả hạ huyết áp từ hai thành phần này.

Cơ chế tác dụng và tác dụng dược lực

Perindopril:

Perindopril là một thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, enzym này xúc tác cho sự biến đổi angiotensin I thành angiotensin II, một chất gây co mạch; hơn thế nữa nó còn kích thích bài tiết aldosteron từ vỏ thượng thận và kích thích sự thoái biến của bradykinin, một chất gây giãn mạch, thành các heptapeptid không có hoạt tính.

Kết quả là:

- giảm bài tiết aldosteron,
 - tăng hoạt động của renin trong huyết tương, do đó aldosteron không còn đóng vai trò điều hòa ngược âm tính,
 - giảm tổng sức cản 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 hóa 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 hóa prostaglandin: giảm tiền gánh,
- làm giảm tổng sức cản ngoại biên: giảm hậu gánh.

Các nghiên cứu thực hiện trên những bệnh nhân suy tim đã cho thấy:

- giảm áp lực đổ đầy của tâm thất trái và tâm thất phải,
- giảm tổng 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.

Perindopril có hiệu lực trên tất cả các mức độ tăng huyết áp: nhẹ, vừa hoặc nặng. Giảm huyết áp tâm thu và tâm trương được ghi nhận ở cả hai tư thế nằm hoặc đứng.

Tác dụng hạ huyết áp đạt tối đa trong khoảng từ 4 đến 6 giờ sau khi uống liều đơn và duy trì trong 24 giờ.

Khả năng ức chế enzym chuyển dạng angiotensin còn rất cao ở giờ thứ 24, khoảng 80%.

Ở những bệnh nhân có đáp ứng, huyết áp trở lại bình thường sau một tháng điều trị và duy trì ở mức ổn định mà không gặp hiện tượng quen thuốc nhanh.

Khi ngừng thuốc không xảy ra hiện tượng huyết áp tăng vọt trở lại.

Perindopril có đặc tính làm giãn mạch và khôi phục tính đàn hồi của các động mạch lớn, sửa chữa những thay đổi mô học trong các động mạch gây cản trở và qua đó làm giảm phì đại thất trái.

Nếu cần thiết, việc bổ sung thêm thuốc lợi tiểu thiazid sẽ dẫn tới tác dụng hiệp đồng cộng.

Sự phối hợp một thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin với một thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm nguy cơ hạ kali máu liên quan đến việc sử dụng thuốc lợi tiểu đơn độc.

Indapamid:

Indapamid là một dẫn xuất sulphonamid 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 này làm tăng sự bài tiết natri và clorid qua nước tiểu, và cũng làm tăng bài tiết một phần kali và magie, do đó làm tăng bài tiết nước tiểu và có tác dụng làm hạ huyết áp.

Indapamid có tác dụng hạ huyết áp kéo dài trong 24 giờ tương tự như đơn trị liệu. Tác dụng này xảy ra khi sử dụng đơn độc ở mức liều mà tác dụng lợi tiểu là tối thiểu.

Tác dụng hạ huyết áp của thuốc tỷ lệ thuận với sự cải thiện tính đàn hồi của động mạch và giảm sức cản ở các động mạch nhỏ cũng như tổng sức cản mạch máu ngoại biên.

Indapamid làm giảm phì đại thất trái.

Khi liều của thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc lợi tiểu họ hàng với thiazid tăng, tác dụng hạ huyết áp sẽ đạt tác dụng trần trong khi làm gia tăng các biến cố bất lợi. Do đó không nên tăng liều thêm nếu không đạt hiệu quả điều trị.

Ngoài ra, ở các bệnh nhân tăng huyết áp, sử dụng thuốc trong thời gian ngắn, trung bình và dài hạn, indapamid đã được chứng minh:

- không ảnh hưởng lên chuyển hóa lipid: triglycerid, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol,
- không ảnh hưởng lên chuyển hóa carbohydrat, cả ở trên các bệnh nhân tăng huyết áp mắc kèm đái tháo đường.

Amlodipin:

Amlodipin là một thuốc chẹn kênh calci thuộc nhóm dihydropyridin (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 amlodipin là do tác dụng giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu. Cơ chế chính xác làm giảm đau thắt ngực của amlodipin chưa được xác định hoàn toàn nhưng amlodipin làm giảm toàn bộ gánh nặng thiếu máu cục bộ bởi hai tác dụng sau đây:

Amlodipin 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 amlodipin cũng 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 amlodipin mỗi ngày một lần 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, amlodipin dùng đường uống không gây hạ huyết áp cấp.

Amlodipin 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/indapamid:

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp không liên quan đến tuổi tác, sự phối hợp perindopril/indapamid 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 indapamid tạo ra tác dụng hiệp đồng hiệu quả hạ huyết áp so với uống từng thuốc riêng biệt.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

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

Perindopril/indapamid:

PICXEL, một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm có sử dụng thuốc đối chứng, đánh giá qua siêu âm tim, đã so sánh tác dụng của sự phối hợp perindopril/indapamid trên phì đại thất trái so với đơn trị liệu bằng enalapril.

Trong nghiên cứu PICXEL, các bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái (được định nghĩa là chỉ số khối lượng cơ thất trái (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ đối với nam giới và $> 100 \text{ g/m}^2$ đối với nữ giới) được phân nhóm ngẫu nhiên uống perindopril tert-butylamin 2mg (tương đương 2,5mg perindopril arginin)/indapamid 0,625mg hoặc enalapril 10mg một lần trong ngày trong thời gian điều trị một năm. Mức liều được điều chỉnh để kiểm soát được huyết áp, cho tới liều perindopril tert-butylamin 8mg (tương đương 10mg perindopril arginin) và indapamid 2,5mg hoặc enalapril 40mg uống một lần trong ngày. Chỉ 34% bệnh nhân duy trì điều trị bằng perindopril tert-butylamin 2mg (tương đương 2,5mg perindopril arginin)/indapamid 0,625mg (so với 20% điều trị bằng enalapril 10mg).

Kết thúc điều trị, LVMI ở nhóm sử dụng perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) giảm nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm sử dụng enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) trong quần thể bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên. Sự khác biệt về thay đổi LVMI giữa các nhóm là $-8,3$ (khoảng tin cậy 95% $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Tác dụng tốt hơn trên LVMI đạt được ở mức liều perindopril/indapamid cao hơn so với liều cho phép perindopril/indapamid 2,5mg/0,625mg và perindopril/indapamid 5mg/1,25mg.

Liên quan đến huyết áp, sự khác biệt trung bình ước tính giữa các nhóm trong quần thể được phân nhóm ngẫu nhiên là $-5,8 \text{ mmHg}$ (khoảng tin cậy 95% $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) đối với huyết áp tâm thu và $-2,3 \text{ mmHg}$ (khoảng tin cậy 95% $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) đối với huyết áp tâm trương tương ứng, trong đó nhóm sử dụng perindopril/indapamid có tác dụng tốt hơn.

Nghiên cứu ADVANCE là một thử nghiệm ngẫu nhiên, đa trung tâm, đa quốc gia được thiết kế giai thừa 2x2 nhằm mục đích xác định những lợi ích của việc kết hợp giảm huyết áp bằng thuốc phối hợp liều cố định perindopril / indapamid so với giả được theo tiêu chuẩn điều trị hiện hành (so sánh mù đôi) và kiểm soát đường huyết tích cực bằng phác đồ dựa trên gliclazid giải phóng kéo dài (mục tiêu là nồng độ HbA1c thấp hơn hoặc bằng 6,5%) so với kiểm soát đường huyết tiêu chuẩn (PROBE [Thiết kế tiền cứu, nhãn mở, phân nhóm và thực hiện ngẫu nhiên với đánh giá mù]) trên các biến chứng trên mạch máu lớn và vi mạch ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Chỉ tiêu lâm sàng chính là tiêu chí gộp các biến cố mạch máu lớn (tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong) và vi mạch (bệnh thận mới phát hiện, diễn biến xấu hơn, bệnh về mắt) có thể xảy ra.

Tổng số 11 140 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (giá trị trung bình: 66 tuổi, BMI 28 kg/m², thời gian bị bệnh đái tháo đường là 8 năm, HbA1c 7,5% và SBP/DBP 145/81 mmHg) đã tham gia vào thử nghiệm. Trong số đó, 83% có tăng huyết áp, 32% và 10% đã có tiền sử bệnh lý mạch máu lớn hoặc vi mạch tương ứng và 27% có albumin niệu vi thể. Các phương pháp điều trị đồng thời bao gồm thuốc hạ huyết áp (75%), thuốc hạ lipid (35% chủ yếu là các statin 28%), aspirin hoặc các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác (47%).

Sau 6 tuần điều trị khởi đầu bằng perindopril/indapamid và các biện pháp kiểm soát glucose huyết thông thường, các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên dùng giả dược (n=5571) hoặc dạng phối hợp perindopril / indapamid phối hợp (n=5569).

Với thời gian theo dõi trung bình là 4,3 năm, kết quả cho thấy điều trị bằng perindopril / indapamid giảm có ý nghĩa 9 % nguy cơ trên chỉ tiêu lâm sàng chính (khoảng tin cậy 95% [0,828;0,996], p=0,041).

Lợi ích của thuốc được thể hiện bằng sự giảm có ý nghĩa nguy cơ tử vong tương đối khoảng 14 % (khoảng tin cậy 95% [0,75;0,98], p=0,025), 18% biến cố tử vong tim mạch (khoảng tin cậy 95% [0,68;0,98], p=0,027) và 21% các biến cố thận (khoảng tin cậy 95% [0,74;0,86], p<0,001) ở nhóm perindopril / indapamid so với nhóm dùng giả dược.

Trong phân tích dưới nhóm trên các bệnh nhân tăng huyết áp, đã ghi nhận sự giảm 9% nguy cơ tương đối các biến cố kết hợp mạch máu lớn và vi mạch ở nhóm dùng perindopril / indapamid so với nhóm dùng giả dược (khoảng tin cậy 95% [0,82;1,00], p=0,052).

Cũng đã ghi nhận sự giảm 16% nguy cơ tương đối có ý nghĩa trên tỷ lệ tử vong (khoảng tin cậy 95% [0,73;0,97], p=0,019), 20% biến cố tử vong tim mạch (khoảng tin cậy 95% [0,66;0,97], p=0,023) và 20% biến cố thận (khoảng tin cậy 95% [0,73;0,87], p<0,001) ở nhóm dùng perindopril / indapamid so với nhóm dùng giả dược.

Lợi ích của việc can thiệp làm giảm huyết áp là độc lập với những lợi ích được ghi nhận với chiến lược kiểm soát đường huyết tích cực.

Amlodipin:

Một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi trên tỷ lệ mắc bệnh và tử vong với tên là Thử nghiệm điều trị hạ huyết áp và hạ lipid máu để dự phòng nhồi máu cơ tim (ALLHAT) đã được thực hiện để so sánh các phương pháp điều trị mới: amlodipin 2,5-10 mg/ngày (thuốc chẹn kênh calci) hoặc lisinopril 10-40 mg/ngày (thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin) khi được lựa chọn đầu tay so với chlorthalidon, thuốc lợi tiểu thiazid, liều 12,5-25 mg/ngày ở bệnh nhân có tăng huyết áp nhẹ đến trung bình."

Tổng số 33 357 bệnh nhân tăng huyết áp tuổi từ 55 trở lên được phân nhóm ngẫu nhiên và theo dõi trung bình 4,9 năm. Các bệnh nhân có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ bệnh động mạch vành, bao gồm: có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ (> 6 tháng trước khi tham gia vào nghiên cứu) hoặc được ghi nhận có xơ vữa động mạch và bệnh lý tim mạch khác (tổng cộng 51,5%), đái tháo đường typ 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), phì đại thất trái đã được chẩn đoán bằng điện tâm đồ hoặc siêu âm tim (20,9%), đang hút thuốc lá (21,9%).

Chỉ tiêu lâm sàng chính là tiêu chí gộp các biến cố mạch vành gây tử vong hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong. Không có sự khác biệt đáng kể giữa phương pháp điều trị dựa trên amlodipin và phương pháp điều trị dựa trên chlorthalidon trên chỉ tiêu lâm sàng chính: nguy cơ 0,98 (khoảng tin cậy 95% (0,90-1,07) p=0,65. Trong các chỉ tiêu đánh giá phụ, tỷ lệ suy tim (một thành phần

của tiêu chí gộp biến cố tim mạch) cao hơn có ý nghĩa ở nhóm amlodipin so với nhóm chlorthalidon (10,2% so với 7,7%, nguy cơ 1,38, (khoảng tin cậy 95% [1,25-1,52] $p<0,001$)). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong chung giữa nhóm điều trị dùng amlodipin và nhóm điều trị dùng chlorthalidon, nguy cơ 0,96 (khoảng tin cậy 95% [0,89-1,02] $p=0,20$).

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

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

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

ALTITUDE (Nghiên cứu vai trò Aliskiren trên biến cố tim mạch và bệnh thận ở bệnh nhân tiểu đường Tuýp 2) là một nghiên cứu được thiết kế nhằm đánh giá hiệu quả của việc cộng thêm aliskiren vào nền điều trị chuẩn đang dùng ức chế enzym chuyển dạng angiotensin 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.

Quản thế bệnh nhân nhi:

Hiện không có dữ liệu về việc sử dụng TRIPLIXAM ở trẻ em.

Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu đã không xem xét các kết quả nghiên cứu sử dụng TRIPLIXAM trên quần thể bệnh nhân nhi tăng huyết áp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

TRIPLIXAM:

Uống đồng thời perindopril/indapamid và amlodipin 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 dùng đường uống, perindopril được hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ (perindopril là tiền chất và perindoprilat là chất chuyển hóa có hoạt tính). Thời gian bán thải huyết tương của perindopril là 1 giờ. Thức ăn làm giảm chuyển hóa thành perindoprilat, do đó để đảm bảo sinh khả dụng, nên uống perindopril arginin một lần trong ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố của perindoprilat dạng tự do khoảng 0,2 L/kg. Tỷ lệ liên kết của perindoprilat với protein huyết tương là 20%, chủ yếu là với enzym chuyển dạng angiotensin, nhưng tỷ lệ liên kết phụ thuộc vào liều dùng.

Chuyển hóa sinh học

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 được thải trừ qua nước tiểu và thời gian bán thải của dạng tự do 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.

Quần thể 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 thẩm phân máu*: độ thanh thải của perindoprilat là 70 mL/phút.
- *Bệnh nhân xơ gan*: Dược 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 không cần hiệu chỉnh liều.

Indapamid:

Hấp thu

Indapamid được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa.

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

Phân bố

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

Chuyển hóa và thải trừ

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

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

Quần thể bệnh nhân đặc biệt

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

Amlodipin:

Hấp thu và sinh khả dụng

Sau khi uống ở mức liều điều trị, amlodipin được hấp thu tốt với nồng độ đỉnh đạt được từ 6-12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối ước tính trong khoảng 64% và 80%.

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

Phân bố

Thể tích phân bố khoảng 21L/kg. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 97,5% amlodipin trong máu liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Amlodipin được chuyển hóa mạnh ở gan thành 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 thẻ bệnh nhân đặc biệt

- Sử dụng thuốc cho người cao tuổi: thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipin ở người cao tuổi tương tự như người trẻ. Độ thanh thải amlodipin có xu hướng giảm với kết quả làm tăng AUC và thời gian bán thải ở bệnh nhân cao tuổi. Tăng AUC và thời gian bán thải thải trừ ở bệnh nhân suy tim sung huyết đã được dự kiến ở các nhóm bệnh nhân nghiên cứu.
- Sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan: Hiện có rất ít dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng amlodipin đường uống ở bệnh nhân suy gan. Các bệnh nhân suy gan sẽ giảm độ thanh thải amlodipin, kết quả làm tăng thời gian bán thải và tăng AUC khoảng 40-60%.

QUÁ LIỀU

Không có thông tin về quá liều TRIPLIXAM ở người.

Đối với sự kết hợp perindopril/indapamid

Triệu chứng

Các phản ứng bất lợi có khả năng xảy ra nhất trong trường hợp quá liều là hạ huyết áp, đôi khi kèm theo buồn nôn, nôn, đau bụng, chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn tâm thần, thiếu niệu có thể dẫn đến vô niệu (do giảm thể tích). Rối loạn muối và nước (nồng độ natri thấp, nồng độ kali thấp) có thể xảy ra.

Cách xử trí

Các biện pháp đầu tiên phải thực hiện bao gồm việc nhanh chóng loại bỏ các chất đã vào trong dạ dày bằng cách rửa dạ dày và/hoặc sử dụng than hoạt, sau đó bù nước và cân bằng điện giải ở trung tâm y tế đến khi hồi phục.

Nếu xảy ra hạ huyết áp, có thể điều trị bằng cách đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa với đầu hạ thấp. Nếu cần có thể tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương, hoặc sử dụng bất kỳ biện pháp tăng thể tích nào.

Perindoprilat, dạng có hoạt tính của perindopril, có thể thẩm tách qua chạy thận.

Đối với amlodipin

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

Triệu chứng

Dữ liệu hiện có cho thấy tổng liều quá mức có thể dẫn tới giãn mạch ngoại vi quá mức và có thể có phản xạ nhịp tim nhanh. Hạ huyết áp hệ thống mạnh và kéo dài dẫn tới sốc gây tử vong đã được báo cáo.

Cách xử trí

Hạ huyết áp đáng kể trên lâm sàng do quá liều amlodipin cần được hỗ trợ tim mạch bao gồm theo dõi thường xuyên chức năng tim mạch và hệ hấp, nâng cao chân tay và chú ý đến thể tích chất lỏng lưu thông và nước tiểu.

Một thuốc co mạch có thể hữu ích trong việc phục hồi trương lực mạch và huyết áp, với điều kiện không có chống chỉ định. Tiêm tĩnh mạch calci gluconate có thể có ích trong việc đảo ngược những tác động của thuốc chẹn kênh calci.

Rửa dạ dày có thể có giá trị trong một vài trường hợp. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng than lên đến 2 giờ sau khi sử dụng amlodipin 10 mg đã cho thấy khả năng làm giảm độ hấp thu của amlodipin.

Vì amlodipin có tỷ lệ liên kết cao với protein, chạy thận không có khả năng mang lại ích lợi.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc dưới 30°C

Giữ thuốc tránh xa tầm nhìn và tầm tay trẻ em.

Không sử dụng thuốc đã hết hạn sử dụng được ghi trên hộp thuốc và vỉ thuốc.

Không vứt thuốc theo đường nước thải hay rác thải sinh hoạt. Hãy hỏi ý kiến của dược sỹ xem làm thế nào để bỏ đi những viên thuốc mà bạn không dùng đến nữa. Điều này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Chủ sở hữu giấy phép :

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex – Pháp

Nhà sản xuất:

Servier (Ireland) Industries Ltd

Moneylands

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Ireland/Ailen

Website: www.servier.vn


TRƯỞNG ĐẠI DIỆN
BS. *Nguyễn Thị Lê Thu Lê Hùng*



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