

Manufactured by: **KRKA, D.D.**, Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto, Slovenia

Registered by



Cơ sở sản xuất:
KRKA, D.D., NOVO MESTO
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto, Slovenia

Cơ sở đăng ký thuốc:
CTCP DƯỢC PHẨM TENAMYD

TENAMYD PHARMA CORP.

DNNK:

Each tablet contains 6.68 mg perindopril as perindopril tert-butylamine 8 mg and 10 mg amlodipine as amlodipine besilate.

FOR INDICATION, RECOMMENDED DOSAGE, CONTRAINDICATION AND OTHER INFORMATION: SEE ENCLOSED PACKAGE INSERT.

Keep out of reach of children.

Read carefully the package leaflet insert before use.

Do not use after the expiry date stated on the packaging.

Store in a cool and dry place, below 30°C, protect from light.

Standard; In-house.

Rx-Thuốc kê đơn.

Hộp 3 Vi x 10 Viên nén

Amlessa 8 mg/10 mg tablets

Thành phần:

Mỗi viên nén chứa:

Perindopril tert-butylamine 8 mg tương đương với perindopril 6.68 mg

Amlodipine besilate tương đương với amlodipine 10 mg.

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác:

Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề xa tầm tay trẻ em.

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

SĐK:

Số lô SX, NSX, HD xem "Batch No."

"Mfg. date", "Exp. date" trên bao bì.

Tiêu chuẩn: TCCS.



Amlessa 8 mg/10 mg tablets

3 Blisters x 10 tablets

Amlessa tablets

8 mg/10 mg



3 Blisters x 10 tablets

Rx-Prescription drug

Amlessa tablets

8 mg/10 mg

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine

3 Blisters x 10 tablets
Oral use



Batch No: Exp. Date

Visa No.: VN-xxxx-xx

Amlessa 8 mg/10 mg tablets

6.68 mg perindopril as perindopril tert-butylamine 8 mg and 10 mg amlodipine as amlodipine besilate.



Manufactured by: **KRKA, D.D., NOVO MESTO, Slovenia**



Registered by: **TENAMYD PHARMA CORP.**

Amlessa 8 mg/10 mg tablets

6.68 mg perindopril as perindopril tert-butylamine 8 mg and 10 mg amlodipine as amlodipine besilate.



Manufactured by: **KRKA, D.D., NOVO MESTO, Slovenia**



Registered by: **TENAMYD PHARMA CORP.**

Amlessa 8 mg/10 mg tablets

6.68 mg perindopril as perindopril tert-butylamine 8 mg and 10 mg amlodipine as amlodipine besilate.



Manufactured by: **KRKA, D.D., NOVO MESTO, Slovenia**



Registered by: **TENAMYD PHARMA CORP.**

R_x

AMLESSA 4 MG/5 MG TABLETS
AMLESSA 4 MG/10 MG TABLETS
AMLESSA 8 MG/5 MG TABLETS
AMLESSA 8 MG/10 MG TABLETS
Perindopril tert-butylamine/ Amlodipine



Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Thành phần công thức thuốc:

Thành phần dược chất:

Amlessa 4 mg/5 mg tablets: Mỗi viên nén chứa :

Perindopril tert-butylamine 4mg tương đương với perindopril 3,34mg.

Amlodipine besilate tương đương với amlodipine 5mg.

Amlessa 4 mg/10 mg tablets: Mỗi viên nén chứa :

Perindopril tert-butylamine 4mg tương đương với perindopril 3,34mg.

Amlodipine besilate tương đương với amlodipine 10mg.

Amlessa 8 mg/5 mg tablets: Mỗi viên nén chứa :

Perindopril tert-butylamine 8mg tương đương với perindopril 6,68mg.

Amlodipine besilate tương đương với amlodipine 5mg.

Amlessa 8 mg/10 mg tablets: Mỗi viên nén chứa :

Perindopril tert-butylamine 8mg tương đương với perindopril 6,68mg.

Amlodipine besilate tương đương với amlodipine 10mg.

Thành phần tá dược: Cellulose microcrystalline, starch pregelatinised, sodium starch glycolate, sodium hydrogen carbonate, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.

Dạng bào chế: Viên nén.

Amlessa 4 mg/5 mg tablets: Viên nén màu trắng hoặc trắng ngà, tròn, hai mặt lồi, vát cạnh, khắc chữ U 1 ở một mặt của viên nén.

Amlessa 4 mg/10 mg tablets: Viên nén trơn màu trắng hoặc trắng ngà, tròn, hai mặt lồi, một mặt trơn và một mặt có vạch chia. Viên nén một mặt có khắc chữ U ở một bên vạch chia và 2 ở bên còn lại của vạch chia.

Amlessa 8 mg/5 mg tablets: Viên nén màu trắng hoặc trắng ngà, tròn, hai mặt lồi, vát cạnh, khắc chữ U 3 ở một mặt của viên nén.

Amlessa 8 mg/10 mg tablets: Viên nén màu trắng hoặc trắng ngà, tròn, hai mặt lồi, một mặt có vạch chia, vát cạnh. Viên nén một mặt có khắc chữ U ở một bên vạch chia và 4 ở bên còn lại của vạch chia.

Chỉ định:

Được dùng điều trị thay thế trong tăng huyết áp vô căn và/hoặc bệnh mạch vành ổn định, ở bệnh nhân đã được kiểm soát đồng thời bằng perindopril và amlodipine ở hàm lượng tương tự.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Uống mỗi ngày một viên duy nhất, nên dùng vào buổi sáng trước bữa ăn.

Liều dùng:

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

Nếu cần thay đổi liều lượng, liều của viên amlessa có thể thay đổi và sử dụng cách phối hợp theo tỷ lệ khác có thể được cân nhắc.

Bệnh nhân có bệnh thận và bệnh nhân cao tuổi :

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

Amlessa có thể dùng được cho bệnh nhân có độ thanh lọc creatinin (Clcr) ≥ 60 ml/phút, và không thích hợp khi dùng cho bệnh nhân có độ thanh lọc creatinin (Clcr) < 60 ml/phút. Với những bệnh nhân này, khuyến cáo nên chỉnh liều theo từng cá thể với mỗi thành phần của hợp chất amlessa.

Những thay đổi nồng độ amlodipine không tương quan với mức độ suy thận.

Với người có bệnh gan:

Chưa xác định được liều lượng cho bệnh nhân suy gan. Vì vậy, cần dùng thận trọng amlessa cho đối tượng này.

Trẻ em và vị thành niên:

Không nên dùng amlessa cho trẻ em và trẻ vị thành niên vì chưa xác định được hiệu lực và độ an toàn của perindopril và amlodipine (dùng riêng rẽ hay kết hợp) cho đối tượng này.

Chống chỉ định:

Liên quan đến perindopril:

- Quá mẫn cảm với perindopril hay với bất cứ thuốc ức chế ACE khác.
- Tiền sử phù mạch khi đã dùng thuốc ức chế ACE trước đây.
- Phù mạch do di truyền hoặc tự phát.
- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).
- Chống chỉ định kết hợp Perindopril Tert-Butylamine/Amlodipine với các thuốc có chứa aliskiren ở những bệnh nhân bị tiểu đường hoặc suy thận (GFR [tốc độ lọc cầu thận] < 60 mL/phút/1,73 m²) (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học).
- Sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc). Không nên bắt đầu dùng perindopril tert-butylamine / amlodipine sớm hơn 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc).
- Phẫu thuật bắc cầu động mạch vành dẫn đến máu tiếp xúc với bề mặt mang điện tích âm (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).
- Hẹp đáng kể động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở một thận còn chức năng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Liên quan đến amlodipine:

- Hạ huyết áp mạnh.
- Quá mẫn cảm với amlodipine hoặc với các dihydropyridin khác.
- Trạng thái sốc, bao gồm cả sốc tim.
- Tắc nghẽn dòng chảy từ tâm thất trái (ví dụ hẹp động mạch chủ nặng).
- Đau thắt ngực không ổn định (loại trừ đau thắt ngực Prinzmetal).
- Suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp (trong vòng 28 ngày đầu).

Liên quan đến amlessa:

Tất cả các chống chỉ định liên quan đến mỗi thành phần, như đã được liệt kê trên đây cũng sẽ được áp dụng cho amlessa.

- Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.
- Sử dụng đồng thời amlessa với sản phẩm chứa aliskiren được chống chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 m²).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Mọi cảnh báo liên quan tới mỗi thành phần, như đã ghi ở dưới đây, cũng sẽ áp dụng cho viên phối hợp amlessa.

Liên quan tới perindopril:

Cảnh báo đặc biệt

- Quá mẫn cảm/Phù mạch:

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

Phù mạch kèm phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi có tổn thương ở lưỡi, hầu, hoặc thanh quản sẽ gây tắc nghẽn đường thở, cần phải điều trị cấp cứu ngay lập tức. Điều trị cấp cứu có thể bao gồm tiêm adrenalin và/hoặc đảm bảo thông thoáng đường thở. Phải chăm sóc y tế thật nghiêm ngặt cho tới khi bệnh nhân hết hẳn các triệu chứng. Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan tới dùng thuốc ức chế ACE thì có thể có nguy cơ phù mạch cao hơn khi dùng thuốc ức chế ACE (xem mục Chống chỉ định).

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

Chống chỉ định phối hợp perindopril với sacubitril/valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch (xem mục Chống chỉ định). Sacubitril/valsartan không nên được bắt đầu trước 36 giờ sau khi uống liều perindopril cuối cùng. Nếu ngừng điều trị bằng sacubitril/valsartan, chỉ nên bắt đầu điều trị bằng perindopril 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan (xem mục Chống chỉ định và Tương tác, tương kỵ của thuốc). Sử dụng đồng thời các chất ức chế NEP khác (ví dụ: racecadotril) với chất ức chế men chuyển cũng có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc). Do đó, cần đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế NEP (ví dụ: racecadotril) ở bệnh nhân dùng perindopril.

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus): bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể có nguy cơ phù mạch cao hơn (ví dụ: phù nề đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không có suy hô hấp) (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc). Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị bằng racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptin (ví dụ: linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển.

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

- Phản ứng dạng phản vệ trong khi giải mẫn cảm:

Đã có những bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE trong khi giải mẫn cảm (ví dụ: nọc ong) gặp các phản ứng dạng phản vệ. Với những bệnh nhân này, có thể tránh các phản ứng dạng phản vệ bằng cách tạm ngừng thuốc ức chế ACE. Nhưng những phản ứng này vẫn có thể xuất hiện lại nếu tiến hành giải mẫn cảm những lần tiếp theo.

- Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt/giảm tiểu cầu/thiếu máu:

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

phải theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và bệnh nhân cần được hướng dẫn thông báo ngay khi có bất kỳ dấu hiệu nhiễm khuẩn nào.

- Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận:

Ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở một bên thận còn chức năng được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, nguy cơ hạ huyết áp và suy thận tăng lên (xem mục Chống chỉ định). Điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể là một yếu tố nguy cơ. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với những thay đổi nhỏ về creatinine huyết thanh, ngay cả ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên.

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

Sự kết hợp của thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II (ARB) hoặc aliskiren đã được chứng minh làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, việc phong tỏa kép RAAS bằng cách kết hợp các chất ức chế men chuyển, ARB II hoặc aliskiren không được khuyến cáo (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học).

Tuy nhiên, nếu sự kết hợp thực sự cần thiết, có thể được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và theo dõi chặt chẽ và thường xuyên chức năng thận, xét nghiệm điện giải đồ và huyết áp.

Thuốc ức chế ACE và ARB không nên kết hợp ở bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường.

- Cường aldosteron nguyên phát:

Bệnh nhân mắc chứng cường aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các phương pháp điều trị hạ huyết áp tác động bằng cách ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do đó, việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

- Thai kỳ

Thuốc ức chế ACE không nên được bắt đầu khi mang thai. Trừ khi điều trị bằng thuốc ức chế ACE được coi là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên thay đổi điều trị hạ huyết áp sang một loại thuốc có hồ sơ an toàn trong thai kỳ. Nếu chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức và nên bắt đầu điều trị thay thế nếu cần thiết (xem mục Chống chỉ định và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).

Thận trọng khi sử dụng

Hạ huyết áp:

Thuốc ức chế ACE có thể gây tụt huyết áp. Hạ huyết áp triệu chứng hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng, nhưng hay gặp ở những bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn, ví dụ như khi dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm tách, tiêu chảy hoặc nôn, hoặc ở người tăng huyết áp phụ thuộc renin. Với những bệnh nhân có nguy cơ cao về hạ huyết áp triệu chứng, cần phải theo dõi rất cẩn thận huyết áp, chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh trong thời gian dùng amlessa.

Cũng cần lưu ý tương tự cho nhóm bệnh nhân bị bệnh mạch não hoặc bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ. Trên nhóm bệnh nhân này, nếu huyết áp tụt quá mạnh sẽ có thể bị nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu gặp trường hợp tụt huyết áp, cần đặt bệnh nhân nằm ngửa và khi cần thì truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9mg/ml (0,9%). Hạ huyết áp thoáng qua thì không có yêu cầu chống chỉ định cho các liều tiếp theo, các liều thuốc tiếp theo có thể dùng khi huyết áp tăng lên sau khi bù thể tích.

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

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

Suy thận:

Nếu gặp suy thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút), khuyến cáo nên chỉnh liều theo từng bệnh nhân với các thành phần riêng rẽ của amlessa. Với một số bệnh nhân hẹp động mạch thận cả hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở bệnh nhân chỉ có một thận mà được điều trị bằng thuốc ức chế ACE, đã gặp tăng urê máu và creatinin huyết thanh, hiện tượng này chấm dứt và hồi phục sau khi ngừng dùng thuốc. Điều này đặc biệt dễ xảy ra với bệnh nhân suy thận. Nếu đồng thời có

tăng áp lực động mạch thận thì sẽ tăng nguy cơ tụt huyết áp nghiêm trọng và suy thận. Một số bệnh nhân tăng huyết áp mà không có bệnh động mạch thận rõ rệt trước đó cũng có thể tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường là nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi perindopril được dùng cùng với một thuốc lợi tiểu. Điều này dễ xảy ra hơn với bệnh nhân đã có suy thận từ trước đó.

Suy gan:

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

Chứng tộc:

Khi dùng thuốc ức chế ACE, tỷ lệ phù mạch ở nhóm bệnh nhân da đen cao hơn ở nhóm bệnh nhân có màu da khác.

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

Ho:

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

Phẫu thuật/gây mê:

Với những bệnh nhân trải qua đại phẫu thuật hoặc trong khi gây mê với thuốc gây hạ huyết áp, thì amlessa có thể kìm hãm sự hình thành angiotensin II thứ phát để bù trừ cho việc tiết renin. Việc điều trị với thuốc ức chế ACE cần dừng 1 ngày trước khi phẫu thuật. Nếu thấy hiện tượng hạ huyết áp, và sau khi cân nhắc là do nguyên nhân trên, thì cần điều chỉnh bằng bù thể tích.

Tăng kali máu:

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

Bệnh nhân đái tháo đường:

Với bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng thuốc chống đái tháo đường hoặc insulin, cần theo dõi chặt chẽ glucose máu trong tháng đầu điều trị với thuốc ức chế ACE.

Liên quan tới amlodipine:

Thận trọng khi sử dụng

Tính an toàn và hiệu quả của amlodipine trong tăng huyết áp chưa được thiết lập.

- Bệnh nhân suy tim:

Bệnh nhân suy tim cần thận trọng khi điều trị.

Trong một nghiên cứu dài hạn, có đối chứng giả được ở bệnh nhân suy tim nặng (độ III và IV theo NYHA), tỷ lệ phù phổi được báo cáo ở nhóm điều trị bằng amlodipine cao hơn so với nhóm dùng giả được (xem mục Đặc tính dược lực học).

Thuốc chẹn kênh calci, kể cả amlodipine, nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy tim sung huyết vì chúng có thể làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong.

- Bệnh nhân suy chức năng gan:

Cũng như với mọi chất đối kháng calci, thời gian bán thải của amlodipine sẽ kéo dài ở bệnh nhân suy chức năng gan, khuyến nghị về liều lượng chưa được thiết lập.

Vì vậy, cần dùng amlodipine thận trọng ở những đối tượng bệnh nhân này và theo dõi chặt chẽ chức năng gan.

- Người cao tuổi:

Ở người cao tuổi, nên thận trọng khi tăng liều (xem mục Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược lực học).

- Suy thận

Amlodipine có thể sử dụng ở những bệnh nhân này với liều bình thường. Những thay đổi về nồng độ amlodipine trong huyết tương không tương quan với mức độ suy thận.

Amlodipine không thẩm tách được.

Liên quan tới amlessa:

Những tương tác: Sử dụng kết hợp amlessa với lithi, thuốc lợi tiểu giữ kali và thực phẩm bổ sung kali không được khuyến cáo.

Natri

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

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

Có tính đến tác dụng tương ứng của từng chất trong số hai chất có trong hỗn hợp, đối với việc mang thai và cho con bú:

- Việc sử dụng phối hợp perindopril/amlodipine không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ.
- Chống chỉ định phối hợp perindopril/amlodipine trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.
- Việc kết hợp perindopril/amlodipine không được khuyến cáo trong thời gian cho con bú, đó là lý do tại sao phải cân nhắc giải pháp, hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị, có tính đến tầm quan trọng của việc điều trị này đối với người mẹ.

Thời kỳ mang thai:

Liên quan tới perindopril:

Các chất ức chế ACE được khuyến cáo không nên sử dụng trong 3 tháng đầu của thai kỳ (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Và chống chỉ định trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ về khả năng gây quái thai khi tiếp xúc với thuốc ức chế ACE ở 3 tháng đầu của thai kỳ chưa có kết luận rõ ràng. Tuy nhiên, không loại trừ khả năng nhỏ nguy cơ có thể xảy ra. Trong trường hợp cần thiết phải điều trị bằng thuốc ức chế ACE, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên dùng liệu pháp thay thế an toàn hơn. Nếu đang mang thai, quá trình điều trị bằng ACE phải dừng ngay lập tức và dùng liệu pháp thay thế thích hợp.

Việc dùng thuốc vào 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ sẽ gây độc tính tới thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ), độc tính với trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu) (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Nếu điều trị với thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ, nên siêu âm để kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ dùng thuốc ức chế men chuyển, nên giám sát chặt chẽ vì có nguy cơ hạ huyết áp (xem mục Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Liên quan tới amlodipine:

Tính an toàn của amlodipine cho phụ nữ mang thai chưa được xác định.

Dữ liệu về một số ít trường hợp mang thai có tiếp xúc với amlodipine hoặc các chất đối kháng thụ thể calci khác không chỉ ra rằng chúng có ảnh hưởng có hại với bào thai. Tuy nhiên, có nguy cơ gây chuyển dạ kéo dài. Nghiên cứu trên động vật phát hiện thấy có độc tính liên quan tới sinh sản nếu sử dụng liều cao.

Phụ nữ mang thai chỉ được khuyến dùng khi không có liệu pháp thay thế nào an toàn hơn và khi nguy cơ do bệnh mang đến đối với người mẹ và thai nhi lớn hơn các tác dụng phụ do thuốc gây ra.

Thời kỳ cho con bú:

Liên quan tới perindopril

Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng perindopril trong thời kỳ cho con bú. Perindopril/amlodipine không được khuyến cáo sử dụng và các liệu pháp điều trị thay thế an toàn hơn trong thời kỳ cho con bú được khuyến dùng, đặc biệt trong khi chăm sóc trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh thiếu tháng.

Liên quan tới amlodipine

Amlodipine được bài tiết qua sữa mẹ. Tỷ lệ liều mẹ nhận được bởi trẻ sơ sinh đã được ước tính trong phạm vi từ 3-7%, với mức tối đa là 15%. Tác dụng của amlodipine đối với trẻ sơ sinh vẫn chưa được biết.

Việc quyết định có nên tiếp tục / ngừng dùng sữa mẹ hay tiếp tục / ngừng điều trị với amlodipine phải được tính đến lợi ích của việc cho con bú và lợi ích của liệu pháp amlodipine cho người mẹ.

Khả năng sinh sản:

Liên quan đến perindopril

Không có ảnh hưởng đến chức năng sinh sản hoặc khả năng sinh sản.

Liên quan đến amlodipine

Những thay đổi sinh hóa có thể đảo ngược ở đầu tinh trùng đã được báo cáo ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chẹn kênh calci. Dữ liệu lâm sàng không đầy đủ về tác dụng tiềm ẩn của amlodipine đối với khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu trên chuột, các tác dụng phụ đã được phát hiện đối với khả năng sinh sản của con đực (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của Perindopril/Amlodipine đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Amlodipine có thể có ảnh hưởng nhỏ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần phải lưu ý rằng đôi khi có thể xảy ra chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi, uể oải hoặc buồn nôn, khả năng phản ứng của họ có thể bị suy giảm.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Liên quan đến perindopril

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) bằng cách sử dụng đồng thời các chất ức chế men chuyển angiotensin, chất đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất tác dụng phụ cao hơn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một loại thuốc duy nhất tác động lên RAAS (xem mục Chống chỉ định, Tương tác tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học).

Thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch

Chống chỉ định sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển kết hợp sacubitril/valsartan do tăng nguy cơ phù mạch (xem Chống chỉ định, Tương tác tương kỵ của thuốc). Không nên bắt đầu điều trị bằng sacubitril/valsartan sớm hơn 36 giờ sau liều điều trị cuối cùng có chứa perindopril. Không nên bắt đầu điều trị bằng perindopril sớm hơn 36 giờ sau liều sacubitril/valsartan cuối cùng (xem mục Chống chỉ định và Tương tác tương kỵ của thuốc).

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

Thuốc gây tăng kali máu

Mặc dù kali máu vẫn nằm trong giới hạn bình thường, tăng kali máu có thể xảy ra ở một số bệnh nhân được điều trị bằng Perindopril Tert-Butylamine/Amlodipine. Một số loại thuốc hoặc nhóm điều trị nhất định có thể làm tăng khởi phát tăng kali máu như: aliskiren, muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: spironolactone, triamterene hoặc amiloride), thuốc ức chế men chuyển, ARB II, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), heparin, thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim và ở dạng kết hợp liều cố định với sulfamethoxazole (cotrimoxazole). Sự kết hợp của các loại thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali máu. Không nên

kết hợp Perindopril tert-Butylamine/Amlodipine với các loại thuốc trên. Nếu chỉ định sử dụng đồng thời, nên thận trọng và theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh.

Kết hợp là chống chỉ định (xem mục Chống chỉ định)

+ **Aliskiren**

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

+ **Phương pháp điều trị tuần hoàn ngoài cơ thể**

Các phương pháp điều trị bằng tuần hoàn ngoài cơ thể dẫn đến tiếp xúc với các bề mặt tích điện âm, chẳng hạn như lọc máu hoặc lọc máu với một số màng có tính thấm cao (ví dụ: màng polyacrylonitrile) và tách lipoprotein mật độ thấp bằng sulphate dextran, đều chống chỉ định do nguy cơ phản ứng phản vệ (xem mục Chống chỉ định). Nếu phương pháp điều trị này là cần thiết, nên cân nhắc sử dụng một loại màng thẩm phân khác hoặc một nhóm thuốc hạ huyết áp khác.

Các kết hợp không được khuyến cáo (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

+ **Aliskiren**

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

+ **Điều trị kết hợp thuốc ức chế ACE với ARB II**

Có báo cáo cho thấy ở những bệnh nhân được chẩn đoán xơ vữa động mạch, suy tim hoặc ở bệnh nhân tiểu đường có tổn thương cơ quan, điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển và ARB II có liên quan đến tần suất hạ huyết áp cao hơn, ngất, tăng kali máu và suy thận. Chức năng (bao gồm suy thận cấp) so với điều trị đơn trị liệu bằng một phân tử tác động lên hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Phong tỏa kép (ví dụ: kết hợp thuốc ức chế men chuyển với ARB II) phải được giới hạn trong các trường hợp cá nhân xác định với việc tăng cường theo dõi chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.

+ **Estramustine**

Nguy cơ gia tăng tác dụng phụ như phù mạch (angioedema).

+ **Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: triamterene, amiloride...), muối kali**

Tăng kali máu (có khả năng gây tử vong), đặc biệt trong trường hợp suy thận (tăng kali máu tích lũy).

Không khuyến cáo kết hợp perindopril với các nêu trên (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Tuy nhiên, nếu được chỉ định sử dụng đồng thời, những thuốc này nên được sử dụng thận trọng và nên theo dõi định kỳ kali huyết thanh. Đối với việc sử dụng spironolactone trong suy tim, xem bên dưới.

+ **Liti**

Sự gia tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính lithi (nhiễm độc thần kinh nghiêm trọng) được báo cáo khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển. Không khuyến cáo phối hợp perindopril với lithium. Nếu sự kết hợp được chứng minh là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong huyết thanh (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các kết hợp phải thận trọng khi sử dụng

+ **Thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc uống hạ đường huyết)**

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc uống hạ đường huyết) có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết với nguy cơ hạ đường huyết. Hiện tượng này dường như xảy ra trong những tuần đầu tiên điều trị với sự kết hợp này ở bệnh nhân suy thận.

+ **Thuốc lợi tiểu không giữ kali**

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những bệnh nhân bị giảm thể tích máu và/hoặc mất nước và natri, có thể bị giảm huyết áp rõ rệt sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Có thể giảm tác dụng hạ huyết áp bằng cách ngừng dùng thuốc lợi tiểu, tăng thể tích hoặc tăng lượng muối ăn vào trước khi bắt đầu điều trị với liều perindopril thấp và tăng dần. Trong tăng huyết áp động mạch, khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó có thể gây giảm thể tích máu và/hoặc mất nước và natri, phải ngừng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế

men chuyển; trong trường hợp này, sau đó có thể sử dụng lại thuốc lợi tiểu không giữ kali hoặc nên bắt đầu sử dụng IEC với liều thấp, tăng dần.

Trong điều trị suy tim sung huyết bằng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển nên được bắt đầu với liều rất thấp và sau khi giảm liều thuốc lợi tiểu không giữ kali đi kèm.

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

+ Thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenone, spironolactone)

Với eplerenone hoặc spironolactone ở liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày và với liều thấp thuốc ức chế men chuyển:

Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu < 40% và đã được điều trị trước đó bằng thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu quai, có nguy cơ tăng kali máu, đe dọa tính mạng, đặc biệt trong trường hợp về việc không tuân thủ các khuyến nghị theo toa của hiệp hội này.

Trước khi bắt đầu phối hợp, kiểm tra xem có tăng kali máu và suy thận không. Nên theo dõi chặt chẽ kali huyết thanh và creatinine huyết thanh mỗi tuần một lần trong tháng đầu tiên và mỗi tháng một lần trong những tháng tiếp theo.

+ Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm aspirin ≥ 3 g/ngày

Khi dùng thuốc ức chế men chuyển đồng thời với NSAID (chẳng hạn như axit acetylsalicylic được sử dụng làm thuốc chống viêm, thuốc ức chế COX-2 và NSAID không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp có thể bị suy giảm. Dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chống viêm không steroid có thể dẫn đến tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm nguy cơ suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận từ trước. Sự kết hợp nên được thực hiện một cách thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ và nên thực hiện các biện pháp theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Kết hợp cần xem xét khi sử dụng

+ Thuốc giao cảm

Thuốc cường giao cảm có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển.

+ Vàng

Phản ứng nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng vàng dạng tiêm (sodium aurothiomalate) và thuốc ức chế men chuyển (bao gồm cả perindopril) đồng thời.

Liên quan đến amlodipine

Kết hợp không được xem xét khi sử dụng

+ Dantrolene (tiêm truyền)

Ở động vật, rung tâm thất gây chết người và trụy tim mạch đã được quan sát thấy có liên quan đến tăng kali máu sau khi dùng verapamil và dantrolene IV. Xem xét nguy cơ tăng kali máu, nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc chẹn kênh calci như amlodipine, ở những bệnh nhân có khả năng bị tăng thân nhiệt ác tính và trong việc kiểm soát chứng tăng thân nhiệt ác tính.

Các kết hợp phải thận trọng khi sử dụng

+ Chất gây cảm ứng CYP3A4

Khi dùng đồng thời với các chất gây cảm ứng CYP3A4, nồng độ amlodipine trong huyết tương có thể thay đổi. Do đó, nên theo dõi huyết áp và cân nhắc điều chỉnh liều trong và sau khi sử dụng đồng thời, đặc biệt là với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 (ví dụ, rifampicin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*]).

+ Chất ức chế CYP3A4

Sử dụng đồng thời amlodipine với các chất ức chế mạnh hoặc trung bình CYP3A4 (thuốc ức chế protease, thuốc kháng nấm azole, macrolide như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể dẫn đến tăng đáng kể nồng độ amlodipine trong huyết tương. Tác dụng lâm sàng của các biến thể dược động học này có thể rõ rệt hơn ở người cao tuổi. Do đó, có thể cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều.

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

Kết hợp cần xem xét sử dụng

Tác dụng hạ huyết áp của amlodipine là tác dụng cộng thêm với tác dụng hạ huyết áp của các thuốc khác có đặc tính hạ huyết áp.

+ **Tacrolimus**

Có nguy cơ tăng nồng độ tacrolimus trong máu khi dùng cùng với amlodipine. Để tránh độc tính của tacrolimus, việc sử dụng amlodipine ở bệnh nhân dùng tacrolimus cần theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.

+ **Chất ức chế mTOR (mục tiêu cơ học của rapamycin)**

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

+ **Ciclosporin**

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

+ **Simvastatin**

Sử dụng đồng thời nhiều liều amlodipine 10 mg với simvastatin 80 mg làm tăng 77% nồng độ simvastatin so với simvastatin đơn lẻ. Liều simvastatin hàng ngày nên được giới hạn ở mức 20 mg ở những bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine.

Khác

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

Không nên dùng amlodipine với bưởi chùm hoặc nước bưởi chùm vì sinh khả dụng có thể tăng ở một số bệnh nhân, điều này có thể dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp.

Lên quan đến sự kết hợp perindopril/amlodipine

Kết hợp phải thận trọng khi sử dụng

+ **Baclofen**

Tăng tác dụng hạ huyết áp. Nếu cần thiết, theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều lượng thuốc hạ huyết áp.

Kết hợp cần xem xét sử dụng

+ **Thuốc hạ huyết áp (ví dụ như thuốc chẹn beta) và thuốc giãn mạch**

Sử dụng đồng thời thuốc hạ huyết áp có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của perindopril và amlodipine. Việc sử dụng đồng thời trinitrin và các nitrat khác hoặc các thuốc giãn mạch khác có thể làm giảm huyết áp nhiều hơn, do đó nên cân nhắc thận trọng.

+ **Corticoid, tetracosactide**

Giảm tác dụng hạ huyết áp (giữ nước và natri của corticosteroid).

+ **Thuốc chẹn alpha (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin)**

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

+ **Amifostin**

Nguy cơ tăng cường tác dụng hạ huyết áp của amlodipine.

+ **Thuốc chống trầm cảm ba vòng/thuốc chống loạn thần/thuốc gây mê**

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

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường gặp nhất khi dùng riêng lẻ perindopril và amlodipine là: phù nề, buồn ngủ, chóng mặt, nhức đầu (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị), loạn vị giác, dị cảm, khiếm khuyết thị giác (bao gồm nhìn đôi), ù tai, chóng mặt, đánh trống ngực, đỏ bừng, hạ huyết áp (và các tác dụng liên quan đến hạ huyết áp), khó thở, ho, đau bụng, buồn nôn, nôn, khó tiêu,

thay đổi thói quen đại tiện, tiêu chảy, táo bón, ngứa, phát ban, sưng khớp (sưng mắt cá chân), co rút cơ, mệt mỏi và suy nhược.

Bảng các tác dụng phụ

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc sau khi lưu hành thuốc perindopril hoặc amlodipine dùng riêng lẻ và được liệt kê theo phân loại và tần suất cơ quan trong hệ thống MedDRA: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Các cơ quan bị rối loạn	Tác dụng không mong muốn	Mức độ xuất hiện	
		Amlodipine	Perindopril
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu ái toan	-	Hiếm gặp*
	Giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Mất bạch cầu hạt hoặc giảm toàn bộ huyết cầu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	-	Rất hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Thiếu máu tán huyết ở bệnh nhân thiếu hụt bẩm sinh G-6PDH (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng quá mẫn	Rất hiếm gặp	Hiếm gặp
Rối loạn nội tiết	Hội chứng tiết hormone kháng bài niệu (ADH) không phù hợp (SIADH)	-	Hiếm gặp
Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc)	-	Hiếm gặp*
	Tăng kali máu, có thể hồi phục khi ngừng điều trị (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	-	Hiếm gặp*
	Hạ natri máu	-	Hiếm gặp*
	Tăng đường huyết	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Hiếm gặp	
	Thay đổi tâm trạng (bao gồm cả lo lắng)	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Trầm cảm	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Khó ngủ		Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh trung ương	Buồn ngủ (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị)	Thường gặp	
	Hoa mắt chóng mặt (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị)	Thường gặp	Thường gặp

	Đau đầu (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị)	Thường gặp	Thường gặp
	Loạn vị giác	Hiếm gặp	Thường gặp
	Rùng mình	Hiếm gặp	-
	Giảm cảm giác	Hiếm gặp	-
	Dị cảm	Hiếm gặp	Thường gặp
	Ngất	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Bối rối	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Tăng trương lực cơ	Rất hiếm gặp	-
	Bệnh thần kinh ngoại biên	Rất hiếm gặp	-
	Tai biến mạch máu não, có thể thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	-	Rất hiếm gặp
	Rối loạn ngoại tháp (Hội chứng ngoại tháp)	Không biết	-
Rối loạn mắt	Rối loạn thị giác	Thường gặp	Thường gặp
	Song thị	Thường gặp	-
Rối loạn tai và tai trong	Ù tai	Không thường gặp	Thường gặp
	Chóng mặt	-	Thường gặp
Rối loạn tim mạch	Hồi hộp	Thường gặp	Hiếm gặp
	Nhịp tim nhanh	-	Hiếm gặp
	Đau ngực	Hiếm gặp	
	Đau thắt ngực (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	-	Rất hiếm gặp
	Nhồi máu cơ tim, có thể xảy ra sau khi hạ huyết áp ở bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thống mạch máu	Đỏ bừng mặt	Thường gặp	Hiếm gặp
	Hạ huyết áp (và các tác động liên quan đến hạ huyết áp)	Hiếm gặp	Thường gặp
	Viêm mạch	Rất hiếm gặp	Hiếm gặp*
	Hội chứng Raynaud	-	Không biết
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Thường gặp	Thường gặp
	Ho	Hiếm gặp	Thường gặp
	Co thắt phế quản	-	Hiếm gặp
	Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Tăng sản lợi	Rất hiếm gặp	-
	Đau bụng, buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp
	Nôn	Hiếm gặp	Thường gặp
	Khó tiêu	Thường gặp	Thường gặp
	Thay đổi thói quen đại tiện	Thường gặp	-
	Khô miệng	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Tiêu chảy	Thường gặp	Thường gặp
	Táo bón	Thường gặp	Thường gặp
	Viêm tụy	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm dạ dày	Rất hiếm gặp	-

Rối loạn gan mật	Viêm gan, vàng da ứ mật	Rất hiếm gặp	-
	Viêm gan tiêu tế bào hoặc ứ mật (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	-	Rất hiếm gặp
	Tăng men gan (thường do ứ mật)	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn da và mô dưới da	Phù Quincke	Rất hiếm gặp	-
	Phù mạch ở mặt, tứ chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn, và/hoặc thanh quản (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).	Rất hiếm gặp	Hiếm gặp
	Ban đỏ đa dạng	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Rụng tóc	Hiếm gặp	-
	Xuất huyết da	Hiếm gặp	-
	Da đổi màu	Hiếm gặp	-
	Tăng tiết mồ hôi	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Ngứa	Hiếm gặp	Thường gặp
	Phát ban, ngoại ban	Hiếm gặp	Thường gặp
	Mề đay (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Phản ứng nhạy cảm ánh sáng	Rất hiếm gặp	Hiếm gặp*
	Mụn nước	-	Hiếm gặp*
	Làm trầm trọng thêm bệnh vẩy nến	-	Hiếm gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson	Rất hiếm gặp	-
	Viêm da tróc vảy	Rất hiếm gặp	-
	Hoại tử thượng bì nhiễm độc	Không biết	-
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Sung khớp (sung mắt cá chân)	Thường gặp	-
	Đau khớp	Hiếm gặp	Hiếm gặp*
	Đau cơ	Hiếm gặp	Hiếm gặp*
	Co cơ	Thường gặp	Thường gặp
	Đau lưng	Hiếm gặp	-
Rối loạn thận và tiết niệu	Rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, tiểu buốt	Hiếm gặp	-
	Suy thận	-	Hiếm gặp
	Suy thận cấp tính	-	Hiếm gặp
	Vô niệu/thiểu niệu	-	Hiếm gặp
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Liệt dương	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Chứng vú to ở đàn ông	Hiếm gặp	-
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Phù nề	Rất thường gặp	-
	Phù ngoại biên	-	Hiếm gặp*
	Mệt mỏi	Thường gặp	-
	Đau ngực	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Suy nhược	Thường gặp	Thường gặp
	Đau	Hiếm gặp	
	Ngất xỉu	Hiếm gặp	Hiếm gặp*
	Sốt	-	Hiếm gặp*
Các nghiên cứu	Trọng lượng tăng, trọng lượng giảm	Hiếm gặp	-
	Tăng urê máu	-	Hiếm gặp*
	Tăng creatinin huyết thanh	-	Hiếm gặp*

	Tăng bilirubin huyết thanh	-	Hiếm gặp
	Tăng men gan	-	Hiếm gặp
	Giảm huyết sắc tố và giảm hematocrit		Rất hiếm gặp
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng	Ngã	-	Hiếm gặp*

* Tần suất ước tính từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đối với các phản ứng bất lợi sau khi lưu hành trên thị trường (các báo cáo tự phát).

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Việc báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi cấp phép sản phẩm thuốc rất quan trọng. Nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế báo cáo bất kỳ tác dụng phụ nào bị nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia: Cơ quan Quốc gia về An toàn Thuốc và Sản phẩm Y tế (ANSM) và mạng lưới các Trung tâm Cảnh giác Dược Khu vực.

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

Quá liều và cách xử trí:

Không có thông tin về quá liều amllessa trên người.

- Đối với amlodipine, thông tin về quá liều do cố ý ở người còn hạn chế.

Triệu chứng: Quá liều có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức và có thể gây nhịp tim nhanh. Hạ huyết áp toàn thân rõ rệt xảy ra sau đó và kéo dài, có thể dẫn đến sốc và tử vong, đã được báo cáo.

Các trường hợp phù phổi không do tim hiếm khi được báo cáo sau khi dùng quá liều amlodipine, có thể xuất hiện muộn (24-48 giờ sau khi uống) và cần hỗ trợ thông khí. Các biện pháp hồi sức sớm (bao gồm truyền dịch) để duy trì tưới máu có thể là yếu tố thúc đẩy.

Điều trị: Bất kỳ chứng hạ huyết áp do quá liều amlodipine đều cần hỗ trợ tim mạch tích cực bao gồm theo dõi thường xuyên chức năng tim và hô hấp, kê cao các chi, kiểm soát lượng nước tiểu.

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

Rửa dạ dày có thể được áp dụng trong một số trường hợp. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng than hoạt tính trong vòng hai giờ sau khi dùng amlodipine 10 mg cho thấy tốc độ hấp thu amlodipine giảm.

Không dùng phương pháp thẩm tách đối với amlodipine do thuốc này không bị thẩm tách.

- Đối với perindopril, đã có dữ liệu về quá liều ở người tuy còn hạn chế. Những triệu chứng có liên quan đến quá liều của chất ức chế ACE bao gồm hạ huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, thở gấp, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo lắng, và ho.

Điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt nằm ngửa, đầu thấp, chân cao. Nếu có thể, điều trị bằng cách truyền angiotensin II và/hoặc tiêm truyền tĩnh mạch catecholamines cũng có thể được thực hiện. Perindopril có thể được loại bỏ khỏi hệ tuần hoàn bởi thẩm tách máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Máy tạo nhịp tim được chỉ định trong trường hợp nhịp chậm đề kháng với điều trị. Các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ các chất điện giải và creatinin trong huyết thanh nên được theo dõi liên tục.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: tác động lên hệ thống renin-angiotensin, ức chế ACE (enzyme chuyển dạng angiotensin) và chặn kênh calci.

Mã ATC: C09BB04

Perindopril:

Cơ chế hoạt động

Là chất ức chế enzyme chuyển dạng angiotensin I thành angiotensin II (ACE: enzyme chuyển dạng angiotensin). Enzyme chuyển dạng (hoặc kinase) là một exopeptidase giúp chuyển angiotensin I thành angiotensin II, chất làm co mạch và làm giãn hóa chất giãn mạch bradykinin thành các heptapeptid mất hoạt tính. Khi ức chế ACE sẽ làm giảm angiotensin II trong huyết tương, kéo theo làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương (do ức chế sự phản hồi âm tính của việc tiết renin) và làm giảm tiết aldosterone. Vì ACE làm mất hoạt tính của bradykinin, nên ức chế ACE sẽ làm tăng hoạt tính của hệ kallikrein-kinin tại chỗ và toàn thân (và do đó cũng làm hoạt hóa hệ prostaglandin). Có khả năng là cơ chế này đã góp phần vào tác dụng làm hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE và một phần chịu trách nhiệm về một số tác dụng phụ của perindopril gây ra (ví dụ: ho).

Perindopril tác động qua chất chuyển hóa có hoạt tính là perindoprilat. Các chất chuyển hóa khác không ức chế hoạt tính của ACE in vitro.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Tăng huyết áp

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

Perindopril giảm sức cản ngoại vi 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 đủ là khoảng 87-100% của tác dụng đỉnh.

Hạ huyết áp xảy ra nhanh, với bệnh nhân có đáp ứng, việc bình thường hóa huyết áp đạt được sau 1 tháng và tồn tại mà không có thất bại.

Ngừng điều trị không kèm theo tác dụng phục hồi đối với huyết áp.

Perindopril làm giảm phì đại tâm thất trái.

Ở người, perindopril được xác nhận là có tính chất giãn mạch, cải thiện tính đàn hồi của các động mạch lớn và giảm tỷ lệ lớp giữa thành mạch/lòng mạch ở các động mạch nhỏ.

Bệnh nhân có bệnh mạch vành ổn định

Nghiên cứu EUROPA là nghiên cứu quốc tế, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng placebo trên lâm sàng kéo dài 4 năm.

Nghiên cứu này gồm 12218 bệnh nhân (tuổi > 18) được chọn ngẫu nhiên, hoặc dùng 8mg perindopril tert-butylamine (tương đương 10mg perindopril arginine) (n=6110) hoặc placebo (n=6108).

Nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu có bằng chứng về bệnh động mạch vành mà không có bằng chứng về các dấu hiệu lâm sàng của suy tim. Nhìn chung, 90% bệnh nhân trước đó đã có nhồi máu cơ tim và/hoặc trước đó có tái thông mạch vành. Đa số bệnh nhân được dùng thuốc trong chương trình nghiên cứu cùng với các thuốc điều trị thường quy bao gồm thuốc ức chế tiểu cầu, thuốc hạ lipid máu và thuốc chẹn beta.

Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả là sự kết hợp của tỷ lệ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và/hoặc ngưng tim hồi phục. Điều trị với 8mg perindopril tert-butylamine (tương đương 10mg perindopril arginine) mỗi ngày một lần đã làm giảm tuyệt đối tiêu chí chính là 1,9% (giảm nguy cơ tương đối RRR 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$) trên tiêu chí chính khi so với giả dược. So với giả dược, giảm tuyệt đối 2,2% tương ứng với RRR là 22,4% (KTC 95% [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) ở tiêu chí đánh giá chính đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và/hoặc tái thông mạch máu.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng phong tỏa kép hệ thống renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS)

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

ONTARGET nghiên cứu trên các bệnh nhân có tiền sử tim mạch hoặc bệnh mạch não hoặc tiểu đường tuýp 2 có kèm theo bằng chứng tổn thương các cơ quan đích. VA NEPHRON-D nghiên cứu trên các bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 có biến chứng thận do tiểu đường. Những nghiên cứu này chỉ ra rằng trong khi không có các tác dụng có lợi đáng kể đối với thận hoặc/và tim mạch và

tỷ lệ tử vong thì nguy cơ tăng ka-li máu, tổn thương thận cấp tính hoặc/và hạ huyết áp lại tăng lên. Với những đặc tính được lực tương tự, kết quả cũng chỉ ra rằng có sự liên quan của các chất ức chế ACE và ức chế thụ thể angiotensin II. Do đó những chất ức chế ACE và ức chế thụ thể angiotensin II không nên sử dụng đồng thời ở những bệnh nhân tiểu đường có biến chứng thận. ALTITUDE là nghiên cứu được thiết kế để đánh giá lợi ích khi dùng aliskiren chung với thuốc ức chế ACE hoặc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị tiểu đường tuýp 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này bị chấm dứt sớm vì tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng nặng. Tử vong do bệnh tim mạch và đột quỵ xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm sử dụng aliskiren so với nhóm dùng giả dược; và các tác dụng phụ nghiêm trọng (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được thông báo thường xuyên hơn ở nhóm sử dụng aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

Amlodipine

Cơ chế hoạt động

Amlodipine là chất đối kháng calci và ức chế dòng i-on calci đi vào cơ trơn của tim và mạch máu, thuộc nhóm dihydropyridine.

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

- 1. Amlodipine làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên và do đó làm giảm toàn bộ sức cản ngoại vi chống lại sức co bóp của tim (hậu gánh). Vì tần số tim vẫn duy trì ổn định, tim làm việc trong tình trạng không quá tải sẽ làm giảm sự tiêu thụ năng lượng ở cơ tim và làm giảm nhu cầu oxy cho tim.
- 2. Cơ chế tác dụng của amlodipine có thể cũng là làm giãn động mạch vành và các tiểu động mạch của hệ thống mạch vành, cả ở vùng bình thường và vùng thiếu máu cục bộ.

Sự giãn mạch sẽ làm tăng cung cấp oxy ở cơ tim của bệnh nhân bị co thắt động mạch vành trong đau thắt ngực Prinzmetal.

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 tác dụng bắt đầu chậm, hạ huyết áp cấp tính không liên quan đến việc sử dụng amlodipine.

Với bệnh nhân đau thắt ngực, dùng mỗi ngày một viên sẽ làm tăng tổng thời gian gắng sức, làm chậm thời gian khởi phát đau thắt ngực và làm chậm thời gian xuất hiện ST chênh xuống 1mm và còn làm giảm tần số cơn đau thắt ngực và giảm nhu cầu dùng viên nén glyceryl trinitrat. Amlodipine không liên quan tới các tác động chuyển hoá có hại hoặc những thay đổi về lipid trong huyết tương và do vậy thích hợp sử dụng cho các bệnh nhân hen, tiểu đường hoặc gút.

Bệnh tim mạch vành

Hiệu quả của amlodipine trong phòng ngừa các biến cố lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành được đánh giá trong một nghiên cứu độc lập, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng so với giả dược trên bệnh nhân năm 1997 - So sánh amlodipine và enalapril trong việc hạn chế các đợt huyết khối (nghiên cứu CAMELOT). Trong số những bệnh nhân này, 663 người được điều trị bằng amlodipine 5-10 mg, 673 người được điều trị bằng enalapril 10-20 mg và 655 người được điều trị bằng giả dược, ngoài liệu pháp statin tiêu chuẩn, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và aspirin, trong 2 năm. Các kết quả chính về hiệu quả được trình bày trong dưới đây. Các kết quả chỉ ra rằng điều trị bằng amlodipine có liên quan đến việc ít phải nhập viện hơn vì đau thắt ngực và ít phải thực hiện các thủ thuật tái thông mạch máu hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành.

Bảng 1. Tỷ lệ các tiêu chí lâm sàng quan trọng trong nghiên cứu CAMELOT					
Tỷ lệ biến cố tim mạch, số lượng (%)				Amlodipine so với giả dược	
Tiêu chí đánh giá	Amlodipine	Giả dược	Enalapril	Rủi ro tương đối (95%)	Giá trị p
Tiêu chí chính					
Tai biến tim mạch	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003

Thành phần					
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 quy hoặc TIA	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 vì CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Hồi sức sau ngừng tim	0	4 (0,6)	1 (0,1)	N/A	0,04
Xuất hiện bệnh mạch máu ngoại biên	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Viết tắt: CHF: suy tim sung huyết; TIA: cơn thiếu máu não thoáng qua; Đột quy, tai biến mạch máu não.

Suy tim

Các nghiên cứu về huyết động và các nghiên cứu có đối chứng dựa trên thử nghiệm gắng sức ở bệnh nhân suy tim NYHA độ II đến IV đã chỉ ra rằng amlodipine không gây ra bất kỳ sự suy giảm lâm sàng nào về khả năng chịu gắng sức, phân suất tống máu thất trái và triệu chứng lâm sàng.

Một nghiên cứu có đối *chứng* giả dược (PRAISE) được thiết kế để đánh giá bệnh nhân suy tim độ III đến IV theo phân loại của NYHA đang dùng digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển cho thấy amlodipine không làm tăng nguy cơ tử vong hoặc tỷ lệ tử vong và bệnh tật kết hợp với suy tim.

Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược theo dõi lâu dài (PRAISE-2) về amlodipine ở bệnh nhân suy tim độ III và IV theo phân loại của NYHA mà không có triệu chứng lâm sàng hoặc dấu hiệu khách quan gợi ý hoặc bệnh lý thiếu máu cục bộ cơ bản, được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển liều ổn định, digitalis và thuốc lợi tiểu, amlodipine không ảnh hưởng đến tổng tỷ lệ tử vong do tim mạch. Trong cùng quần thể này, amlodipine có liên quan đến sự gia tăng các báo cáo về phù phổi.

Nghiên cứu điều trị dự phòng nhồi máu cơ tim (ALLHAT)

Một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong được gọi là Thử nghiệm điều trị hạ huyết áp và hạ lipid máu để ngăn ngừa cơn đau tim (ALLHAT) đã được tiến hành để so sánh tác dụng của các chất mới: amlodipine 2,5-10 mg/ngày (thuốc ức chế calci) hoặc lisinopril 10 -40 mg/ngày (thuốc ức chế men chuyển) là phương pháp điều trị đầu tay, với thuốc lợi tiểu thiazide, chlorthalidone 12,5-25 mg/ngày, ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch nhẹ đến trung bình.

Tổng cộng có 33.357 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 tuổi trở lên được chọn ngẫu nhiên và theo dõi trung bình 4,9 năm. Bệnh nhân có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành bao gồm tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc đột quy > 6 tháng trước khi đưa vào nghiên cứu hoặc bệnh tim mạch khác liên quan đến xơ vữa động mạch (51,5% tổng cộng), đái tháo đường típ 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), phì đại thất trái được chẩn đoán bằng điện tâm đồ hoặc siêu âm tim (20,9%), dùng thuốc lá (21,9%).

Tiêu chí đánh giá chính là một thành phần của tử vong do mạch vành hoặc nhồi máu cơ tim không tử vong. Nghiên cứu không cho thấy bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào về tiêu chí chính giữa nhóm amlodipine và nhóm chlorthalidone: RR 0,98 (KTC 95% (0,90-1,07) p=0,65). Trong số các tiêu chí phụ, tỷ lệ suy tim (thành phần của tiêu chí tổng hợp tim mạch kết hợp) cao hơn đáng kể ở nhóm amlodipine so với nhóm chlorthalidone (10,2% so với 7,7%, RR 1,38, (KTC

95% [1,25- 1,52] $p < 0,001$). Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân giữa nhóm amlodipine và nhóm chlorthalidone, RR 0,96 (KTC 95% [0,89-1,02] $p = 0,20$).

Trẻ em và vị thành niên:

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

Đặc tính dược động học:

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

Perindopril

Hấp thu:

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

Perindopril là tiền chất. Có 27% liều perindopril vào được trong tuần hoàn ở dưới dạng chất chuyển hóa perindoprilat có hoạt tính. Ngoài perindoprilat có hoạt tính thì perindopril còn biến đổi thành 5 chất chuyển hoá không có hoạt tính khác. Nồng độ đỉnh của perindoprilat trong huyết tương đạt sau khi uống Perindopril 3-4 giờ.

Thức ăn làm hạn chế chuyển hóa sang perindoprilat, tức hạn chế sinh khả dụng, vì vậy cần uống perindopril arginine làm 1 liều duy nhất trong ngày vào buổi sáng trước bữa ăn. Đã chứng minh có liên quan tuyến tính giữa liều dùng perindopril với diện tích dưới đường cong (AUC).

Phân bố

Thể tích phân bố (Vd) khoảng 0,2 lít/kg với dạng perindoprilat không gắn kết. Protein gắn kết perindoprilat chiếm 20% protein huyết tương, chủ yếu gắn với enzyme chuyển dạng angiotensin, nhưng phụ thuộc vào nồng độ.

Thải trừ

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

Người cao tuổi, suy tim, suy thận

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

Suy gan

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

Dược động học của perindopril thay đổi ở bệnh nhân xơ gan: độ thanh lọc qua gan của dạng tiền chất (perindopril) sẽ giảm một nửa ở người xơ gan. Tuy nhiên, lượng perindoprilat được tạo thành không bị giảm và do đó không cần điều chỉnh liều dùng (xem mục Chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng).

Amlodipine

Hấp thu, phân bố

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

Chuyển hóa, thải trừ

Thời gian bán thải cuối cùng khoảng 35-50 giờ và ổn định với cách uống 1 liều duy nhất trong ngày.

Amlodipine chuyển hóa phần lớn ở gan thành các chất chuyển hóa mất hoạt tính. Khoảng 60% liều dùng sẽ thải qua nước tiểu, trong đó có 10% là amlodipine không chuyển hóa.

Người già

Với người cao tuổi thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipine ở người cao tuổi là tương đương khi so sánh với người trẻ tuổi. Sự thanh lọc của amlodipine có khuynh hướng giảm kéo theo tăng AUC và kéo dài thời gian bán thải ở bệnh nhân cao tuổi. Liều dùng khuyến cáo cho người cao tuổi giống như cho người trẻ tuổi, tuy nhiên nếu tăng liều thì phải thận trọng.

Suy thận

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

Suy gan

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

Trẻ em và vị thành niên:

Một nghiên cứu dược động học được tiến hành trên 74 trẻ em tuổi từ 12 tháng tới 17 tuổi (34 bệnh nhân từ 6 đến 12 tuổi và 28 bệnh nhân từ 13 tới 17 tuổi) uống amlodipine liều từ 1,25 đến 20 mg từ một đến hai lần mỗi ngày. Đối với trẻ em từ 6 đến 12 tuổi và thanh niên 13 đến 17 tuổi có độ thanh thải điển hình (CL/F) tương ứng là 22,5 và 27,4 L/h ở nam, 16,4 và 21,3 L/h ở nữ. Quan sát thấy có sự thay đổi lớn AUC giữa những người tham gia. Dữ liệu đối với trẻ dưới 6 tuổi đã công bố còn hạn chế.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Perindopril

Trong các nghiên cứu độc tính diễn ra khi dùng perindopril đường uống (ở chuột cống và khi), cơ quan đích là thận, nơi tổn thương có thể hồi phục được quan sát thấy.

Không quan sát thấy tác dụng gây đột biến trong các nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo*.

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản (ở chuột cống, chuột nhắt, thỏ và khi) cho thấy không có bằng chứng gây độc cho phôi hoặc gây quái thai. Tuy nhiên, người ta đã chứng minh rằng các chất ức chế men chuyển, do tác động nhóm, gây ra tác dụng phụ đối với giai đoạn phát triển cuối cùng của thai nhi, dẫn đến thai chết lưu và các tác động bẩm sinh ở loài gặm nhấm và thỏ: tổn thương thận và tăng tỷ lệ tử vong trước và sau khi sinh đã được ghi nhận. Khả năng sinh sản không bị suy giảm ở chuột cống đực hoặc cái.

Không quan sát thấy khả năng gây ung thư trong các nghiên cứu dài hạn ở chuột cống và chuột nhắt.

Amlodipine

Sinh sản

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản ở chuột cống và chuột nhắt đã cho thấy quá trình sinh nở chậm lại, thời gian chuyển dạ kéo dài và giảm tỷ lệ sống sót của chuột con ở liều xấp xỉ 50 lần liều khuyến cáo tối đa cho người tính theo mg/kg.

Thay đổi khả năng sinh sản

Không quan sát thấy tác dụng nào trên khả năng sinh sản ở chuột được điều trị bằng amlodipine (con đực trong 64 ngày và con cái trong 14 ngày trước khi giao phối) với liều lên tới 10 mg/kg/ngày (gấp 8 lần* liều khuyến cáo tối đa cho người là 10 mg dựa trên mg/m² diện tích cơ thể). Trong một nghiên cứu khác trên chuột, trong đó chuột đực được điều trị bằng amlodipine besilate trong 30 ngày với liều tương đương với liều ở người dựa trên mg/kg, nồng độ hormone kích thích nang trứng và testosterone trong huyết tương giảm cũng như giảm lượng tinh trùng, mật độ và số lượng tinh trùng trưởng thành và tế bào Sertoli.

Khả năng gây ung thư và đột biến

Chuột cống và chuột nhắt được điều trị bằng amlodipine trong chế độ ăn kiêng trong hai năm ở nồng độ được tính để cung cấp liều hàng ngày là 0,5; 1,25 và 2,5 mg/kg/ngày cho thấy không có bằng chứng về khả năng gây ung thư. Liều tối đa (đối với chuột nhắt, tương tự và đối với chuột

công gấp đôi* liều khuyến cáo lâm sàng tối đa là 10 mg dựa trên mg/m² diện tích cơ thể) gần với liều dung nạp tối đa đối với chuột nhắt nhưng không phải đối với chuột cống.

Các nghiên cứu về tính gây đột biến cho thấy không có tác dụng liên quan đến thuốc ở cấp độ gen hoặc nhiễm sắc thể.

* Dựa trên bệnh nhân nặng 50 kg.

Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

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

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

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

KRKA, D.D., NOVO MESTO.

Šmarješka cesta 6,

8501 Novo mesto, SLOVENIA

Cơ sở đăng ký thuốc:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TENAMYD

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