TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

TÊN THUỐC

Rx **TRIPLIXAM® 5mg/1,25mg/5mg**

Rx **TRIPLIXAM® 5mg/1,25mg/10mg**

Rx **TRIPLIXAM® 10mg/2,5mg/5mg**

Rx **TRIPLIXAM® 10mg/2,5mg/10mg**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC
Mỗi viên nén bao phim TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/5mg chứa:
Thành phần dược chất: perindopril arginin 5mg, indapamide 1,25mg và amlodipine (dưới dạng amlodipin besilat) 5 mg.
Mỗi viên nén bao phim TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/10mg chứa:
Thành phần dược chất: perindopril arginin 5mg, indapamid 1,25mg và amlodipin (dưới dạng amlodipin besilat) 10 mg.
Mỗi viên nén bao phim TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/5mg chứa:
Thành phần dược chất: perindopril arginin 10mg, indapamide 2,5mg và amlodipin (dưới dạng amlodipin besilat) 5mg.
Mỗi viên nén bao phim TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/10mg chứa:
Thành phần dược chất: perindopril arginin 10mg, indapamide 2,5mg và amlodipin (dưới dạng amlodipin besilat) 10mg.
Thành phần tá dược:
- Viên nhân: Hợp chất tinh bột canxi carbonat: Canxi 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).

DẠNG BÀO CHẾ
Viên TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/5mg màu trắng, hình thuôn, bao phim, dài 9,75 mm, rộng 5,16 mm, khắc hình trên một mặt và hình 2 trên mặt còn lại.
Viên TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/10mg màu trắng, hình thuôn, bao phim, dài 10,7 mm, rộng 5,66 mm, khắc hình trên một mặt và hình 3 trên mặt còn lại.
Viên TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/5mg màu trắng, hình thuôn, bao phim, dài 11,5 mm, rộng 6,09 mm, khắc hình trên một mặt và hình 4 trên mặt còn lại.
Viên TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/10mg màu trắng, hình thuôn, bao phim, dài 12,2 mm, rộng 6,46 mm, khắc hình trên một mặt và hình 5 trên mặt còn lại.

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 và TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/10mg.
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 cẩn 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 và TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/10mg).
- 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)
- Sử dụng đồng thời với sacubitril/valsartan
- Các điều trị ngoài cơ thể dẫn đến việc máu tiếp xúc với các bề mặt tích điện âm
- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đáng kể dẫn đến còn chức năng thận một bên

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).
Tăng huyết áp động mạch thận
Có khả năng tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến còn chức năng thận một bên được điều trị với thuốc ức chế enzyme chuyển. Điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố đóng góp. Suy chức năng thận thậm chí có thể xuất hiện chỉ với thay đổi nhẹ creatinine huyết thanh trên bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên.
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 mặt 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.
Phối hợp perindopril với sacubitril/valsartan được chống chỉ định do làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan chỉ được bắt đầu dùng 36 giờ sau khi kết thúc liều cuối cùng của perindopril. Nếu điều trị bằng sacubitril/valsartan dừng, liệu pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan. Sử dụng đồng thời của các ức chế NEP (như racecadotril) và ức chế enzyme chuyển cũng có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Do đó, cần đánh giá lợi ích- nguy cơ một cách cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị với các ức chế NEP (như racecadotril) trên bệnh nhân đang dùng perindopril.
Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus):
Bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể tăng nguy cơ phù mạch (như sưng đường hô hấp hoặc lưỡi, có hoặc không có suy giảm hô hấp).
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 ức chế enzym chuyển dạng angiotensin trong quá trình giải mẫn cảm với nọc của một số loại côn trùng (ong, ong vò vẽ). 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.
Tăng aldosterone tiên phát:
Bệnh nhân bị tăng aldosterone tiên phát nhìn chung không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp hoạt động thông qua việc ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo.
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 trọng 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 < 60ml/phút), chống chỉ định với TRIPLIXAM chứa 10mg/2,5mg của dạng phối hợp perindopril/indapamid (TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/5mg và TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/10mg).
- 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 enzym 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 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.
- Việc suy giảm nồng độ natri có thể không có triệu chứng ban đầu, do đó, cần tiến hành xét nghiệm thường xuyên. Nên tiến hành xét nghiệm thường xuyên hơn ở những bệnh nhân cao tuổi và xơ gan.
Bất cứ phương pháp điều trị bằng thuốc lợi tiểu nào cũng có thể gây ra chứng giảm natri huyết, đôi khi có hậu quả rất nghiêm trọng.
Giảm natri huyết kèm theo giảm thể tích máu có thể là nguyên nhân của tình trạng mất nước và hạ huyết áp tư thế đứng. Sự mất đi đồng thời các ion chlorid có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa có bù thứ cấp: tần suất và mức độ ảnh hưởng này là nhẹ.
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, co-trimoxazole được biết đến là trimethoprim/sulfamethoxazole).
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.
Canxi
Thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc lợi tiểu giống thiazid có thể làm giảm lượng canxi bài tiết qua nước tiểu và làm tăng nhẹ và thoáng qua lượng canxi huyết tương. Tăng canxi 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 thiểu 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 cẩn 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 canxi, bao gồm amlodipin, nên được sử dụng với sự cẩn trọng trên bệnh nhân suy tim sung huyết, vì chúng có thể làm tăng biến cố tim mạch và tử vong.
Thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc lợi tiểu giống thiazid có thể làm giảm lượng canxi bài tiết qua nước tiểu và làm tăng nhẹ và thoáng qua lượng canxi huyết tương. Tăng canxi 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.
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 dừng 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 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.
Chủng tộc
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 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.
Tá dược
Hàm lượng Natri
Triplixam chứa dưới 1mmol Natri (23mg) trong mỗi viên, về cơ bản gần như không chứa Natri.

CÓ THAI VÀ 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, thiểu ối, 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 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.
Quá mẫn với các thuốc dẫn xuất của sulfonamide và hạ kali máu có thể xảy ra. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ.
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.
Amlodipin
Amlodipine được bài tiết qua sữa mẹ. Tỉ lệ liều con nhận được từ mẹ được ước lượng theo khoảng tứ phân vị 3-7%, với mức tối đa là 15%. Hiện chưa biết ảnh hưởng của amlodipin tới trẻ bú mẹ.
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 canxi. 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.
Điều trị ngoài cơ thể: Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến máu tiếp xúc với các bề mặt mang điện tích âm như thẩm tách hoặc lọc máu bằng một số màng lọc tốc độ cao nhất định (như màng polyacrylonitril) và loại bỏ lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphate do làm tăng nguy cơ phản ứng mẫn cảm. Nếu việc điều trị này được yêu cầu, cần cân nhắc sử dụng loại màng lọc khác hoặc một thuốc chống tăng huyết áp khác.
Sacubitril/valsartan: Việc sử dụng đồng thời perindopril với sacubitril/valsartan được chống chỉ định do việc phối hợp của ức chế neprilysin (NEP) và thuốc ức chế enzyme chuyển có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan chỉ được bắt đầu sử dụng 36 giờ sau liều cuối cùng của perindopril. Liệu pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

Phối hợp không được khuyến cáo

Thành phần	Tương tác đã được biết với các thuốc	Tương tác với các thuốc khác
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".
	Co-trimoxazole (trimethoprim/ sulfamethoxazole)	Bệnh nhân sử dụng đồng thời co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) có thể làm tăng nguy cơ tăng kali máu.
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 canxi 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

Thành phần	Tương tác đã được biết với các thuốc	Tương tác với các thuốc khác
	Baclofen	Tăng hiệu quả chống tăng huyết áp. Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều chống tăng huyết áp nếu cần.
perindopril/ indapamid	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 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.
	Racecadotril	Các thuốc ức chế enzyme chuyển (như perindopril) đã được biết là có thể gây phù mạch. Nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với racecadotril (một thuốc dùng để chống tiêu chảy cấp).
	Các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Bệnh nhân điều trị kết hợp với các thuốc ức chế mTOR có thể tăng nguy cơ bị phù mạch
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.
	Allopurinol	Phối hợp điều trị với Indapamide có thể làm tăng tỉ lệ các phản ứng quá mẫn với allopurinol
amlodipin	Thuốc cảm ứng CYP3A4	Khi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 đã biết, nồng độ amlodipine trong huyết tương có thể thay đổi. Do đó, cần kiểm soát huyết áp và cân nhắc điều chỉnh liều trong và sau khi phối hợp thuốc, đặc biệt là với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 (ví dụ rifampicin, *Hypericum perforatum*).
	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. 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. Có sự tăng nguy cơ bị hạ huyết áp ở những bệnh nhân dùng clarithromycin với amlodipin. Khuyến cáo cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng đồng thời amlodipin với clarithromycin.

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 giao cảm	Các thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.
	Vàng	Phản ứng Nitrotoid (triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, 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.
	Canxi (muối)	Nguy cơ tăng nồng độ canxi do việc giảm thải trừ canxi 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.

685

8005071199904

Thành phần	Tương tác đã được biết với các thuốc	Tương tác với các thuốc khác
	Atorvastatin, digoxin hoặc warfarin	Ở các nghiên cứu về tương tác trên lâm sàng, amlodipin không ảnh hưởng đến dược động học của atorvastatin, digoxin hoặc warfarin.
	Tacrolimus	Có nguy cơ bị tăng nồng độ tacrolimus máu khi phối hợp với amlodipin. Để tránh độc tính của tacrolimus, cần theo dõi nồng độ tacrolimus máu và điều chỉnh liều tacrolimus thích hợp khi dùng amlodipin ở bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus.
amlodipin	Các thuốc ức chế mTOR	Các thuốc ức chế mTOR như sirolimus, temsirolimus và everolimus là những cơ chất của CYP3A. Amlodipine là một chất ức chế CYP3A yếu. Khi phối hợp sử dụng cùng với các thuốc ức chế mTOR, amlodipine có thể làm tăng nồng độ các thuốc ức chế mTOR.
	Ciclosporine	Không có các nghiên cứu tương tác thuốc nào giữa ciclosporine và amlodipin được kiểm soát ở những người tình nguyện khỏe mạnh hoặc những quần thể khác ngoại trừ những bệnh nhân ghép thận, khi nhận thấy nồng độ dáy thay đổi tăng lên (trung bình là 0%-40%) của ciclosporine. Cần cân nhắc theo dõi nồng độ ciclosporine ở những bệnh nhân ghép thận sử dụng amlodipin và giảm liều ciclosporine nếu cần thiết.
	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

<u>Tóm tắt dữ liệu an toàn</u>

Phản ứng bất lợi phổ biến nhất được báo cáo riêng rẽ cho perindopril, indapamid và amlodipin là: hoa mắt, đau đầu, dị cảm, buồn ngủ, rối loạn vị giác, suy giảm thị giác, nhìn đôi, ù tai, chóng mặt, 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, khó tiêu, buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa), ngứa, phát ban, phát ban có dát sần, chuột rút, sưng mắt cá chân, suy nhược, phù nề và mệt mỏi.

<u>Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi</u>

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 (≥1/10); phổ biến (≥1/100 đến <1/10); không phổ biến (≥1/1000 đến ≤1/100); hiếm (≥1/10000 đến ≤1/1000); rất hiếm (≤1/10000); 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 hồi phục khi ngưng sử dụng	Không phổ biến *		-
	Hạ natri máu	Không phổ biến *	Chưa được biết đến	
	Tăng đường máu	-		Rất hiếm
	Tăng canxi 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 giấc 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
	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 quị có thể thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm		-
	Khả năng khởi phát bệnh não gan trong trường hợp suy gan	-	Chưa được biết đến	-
Rối loạn mắt	Suy giảm thị giác	Phổ biến	Chưa được biết đến	Phổ biến
	Nhìn đôi			Phổ biến
	Cận thị		Chưa được biết đến	-
	Nhìn mờ	-	Chưa được biết đến	-
Rối loạn tai và tai trong	Ù tai	Phổ biến		Không phổ biến
	Chóng mặt	Phổ biến	Hiếm gặp	-
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	Không phổ biến
	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	-

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
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
	Hội chứng Raynaud	Chưa được biết đến		
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho	Phổ biến	-	Không phổ biến
	Khó thở	Phổ biến		Phổ biến
	Co 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 gặp	Phổ biến
	Tiêu chảy	Phổ biến	-	Phổ biến
	Rối loạn tiêu hóa	Phổ biến		Phổ biến
	Buồn nôn	Phổ biến	Hiếm gặp	Phổ biến
	Nôn	Phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
	Khô miệng	Không phổ biến	Hiếm gặp	Không phổ biến
	Rối loạn tiêu hóa			Phổ biến
	Tăng sản nướu			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	
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	Không phổ biến
	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
	Sự nặng thêm của bệnh vảy nến	Hiếm gặp	-	
	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	Chưa được biết đến
	Phù Quincke		-	Rất hiếm
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Co cơ	Phổ biến		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
	Có thể làm xấu đi tình trạng đã có của lupus ban đỏ hệ thống		Chưa được biết đến	
Rối loạn thận và tiết niệu	Rối loạn tiểu tiện		-	Không phổ biến
	Tiểu đêm			Không phổ biến
	Tiểu rắt			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		Phổ biến
	Mệt mỏi		Hiếm gặp	Phổ biến
	Phù			Rất 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			Không phổ biến
	Giảm cân			Không phổ biến
	Tăng urea máu	Không phổ biến *		
	Tăng creatinin máu	Không phổ biến *	-	
	Tăng bilirubin máu	Hiếm gặp		
	Tăng enzym gan	Hiếm gặp	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 tự nguyện.*

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

<u>Báo cáo phản ứng bất lợi khi có nghi ngờ</u>

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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, thiểu 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 hô 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 canxi gluconate có thể có ích trong việc đảo ngược những tác động của thuốc chẹn kênh canxi.

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.

TÍNH CHẤT 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 canxi 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 canxi 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

<u>Perindopril:</u>

Perindopril là một thuốc ức chế chuyển dạng angiotensin I thành angiotensin II nên làm giảm các tác dụng của angiotensin II như: giảm co mạch; giảm tiết addosteron nên tăng thải muối nước, vì vậy làm hạ huyết áp; mặt khác thuốc còn ức chế sự thoái hóa bradykinin (một chất gây giãn mạch) nên làm kéo dài tác dụng giãn mạch của bradykinin dẫn đến hạ huyết áp.

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.

<u>Indapamid:</u>

Indapamid là một dẫn xuất sulfonamid 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.

<u>Amlodipin:</u>

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

Tác dụng dược lực

<u>Perindopril/indapamid:</u>

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.

<u>Perindopril:</u>

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.

<u>Indapamid:</u>

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.

<u>Amlodipin:</u>

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 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.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

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

<u>Perindopril/indapamid:</u>

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 g/m² đối với nam giới và >100 g/m² 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 g/m²) giảm nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm sử dụng enalapril (-1,1 g/m²) 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 mmHg (khoảng tin cậy 95% (-7,9, -3,7), p < 0,0001) đối với huyết áp tâm thu và -2,3 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 dược trên 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 tiến 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.

<u>Amlodipin:</u>

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 canxi) 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).

<u>Dữ liệu về thử nghiệm lâm sàng phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):</u>

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 ràng không thấy hiệu quả rõ rệt nào trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi nguy cơ tăng kali huyết thanh, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp tăng lên so với điều trị đơn lẻ một loại thuốc.

Do có đặc tính được động học tương tự nhau, các kết quả này cũng liên quan đến việc sử dụng thuốc 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 đều 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.

<u>Quần thể bệnh nhân nhi:</u>

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.

TÍNH CHẤT 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:

<u>Hấp thu và sinh khả dụng</u>

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.

<u>Phân bố</u>

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.

<u>Chuyển hóa sinh học</u>

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.

<u>Thải trừ</u>

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.

<u>Tuyến tính/không tuyến tính</u>

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

<u>Quần thể bệnh nhân đặc biệt</u>

<u>Người cao tuổi:</u>

Thải trừ perindoprilat giảm ở người cao tuổi, tương tự như ở bệnh nhân suy tim và suy thận.

<u>Bệnh nhân suy thận:</u>

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có thể cần nhắc tùy thuộc vào mức độ suy thận (độ thanh thải creatinin).

<u>Trong trường hợp thẩm phân máu:</u>

độ thanh thải của perindoprilat là 70 mL/phút.

<u>Bệnh nhân xơ gan:</u>

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:

<u>Hấp thu</u>

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.

<u>Phân bố</u>

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

<u>Chuyển hóa và thải trừ</u>

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.

<u>Quần thể bệnh nhân đặc biệt</u>

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

Amlodipin:

<u>Hấp thu và sinh khả dụng</u>

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.

<u>Phân bố</u>

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.

<u>Chuyển hóa</u>

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.

<u>Thải trừ</u>

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.

<u>Quần thể bệnh nhân đặc biệt</u>

- 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%.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ gồm 30 viên nén bao phim.

Chất hút ẩm dựng trong nắp hộp thuốc.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ 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 sĩ về cách bỏ đi những viên thuốc không cần dùng đến nữa. Điều này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP

LES LABORATOIRES SERVIER

50, Rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

France/ Pháp

NHÀ SẢN XUẤT

SERVIER (IRELAND) INDUSTRIES LTD

Moneylands, Gorey Road

Arklow, Co. Wicklow

Ireland/Ailen

Website: www.servier.vn

SERVIER

8005071199904