

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

**Rx**

### TÊN THUỐC

**Triveram 10mg/5mg/5mg**  
**Triveram 20mg/5mg/5mg**  
**Triveram 20mg/10mg/5mg**  
**Triveram 20mg/10mg/10mg**  
**Triveram 40mg/10mg/10mg**

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**

**Đề xa tầm tay trẻ em**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần dược chất:

#### **Triveram 10mg/5mg/5mg:**

Mỗi viên nén bao phim chứa 10,82 mg atorvastatin calcium trihydrat tương ứng với 10 mg atorvastatin, 5 mg perindopril arginin tương ứng với 3,40 mg perindopril và 6,94 mg amlodipin besilat tương ứng với 5 mg amlodipin

#### **Triveram 20mg/5mg/5mg:**

Mỗi viên nén bao phim chứa 21,64 mg atorvastatin calcium trihydrat tương ứng với 20 mg atorvastatin, 5 mg perindopril arginin tương ứng với 3,40 mg perindopril và 6,94 mg amlodipin besilat tương ứng với 5 mg amlodipin

#### **Triveram 20mg/10mg/5mg:**

Mỗi viên nén bao phim chứa 21,64 mg atorvastatin calcium trihydrat tương ứng với 20 mg atorvastatin, 10 mg perindopril arginin tương ứng với 6,79 mg perindopril và 6,94 mg amlodipin besilat tương ứng với 5 mg amlodipin

#### **Triveram 20mg/10mg/10mg:**

Mỗi viên nén bao phim chứa 21,64 mg atorvastatin calcium trihydrat tương ứng với 20 mg atorvastatin, 10 mg perindopril arginin tương ứng với 6,79 mg perindopril và 13,87 mg amlodipin besilat tương ứng với 10 mg amlodipin

#### **Triveram 40mg/10mg/10mg:**

Mỗi viên nén bao phim chứa 43,28 mg atorvastatin calcium trihydrat tương ứng với 40 mg atorvastatin, 10 mg perindopril arginin tương ứng với 6,79 mg perindopril và 13,87 mg amlodipin besilat tương ứng với 10 mg amlodipin

Tá dược với các tác dụng đã biết: lactose monohydrat (27,46 mg trong viên Triveram 10mg/5mg/5 mg, 54,92 mg trong viên Triveram 20mg/5mg/5 mg, 20mg/10mg/5 mg và 20mg/10mg/10 mg, và 109,84 mg trong viên Triveram 40mg/10mg/10 mg)


Danh sách đầy đủ các tá dược:

- Lõi viên: lactose monohydrat, calci carbonat (E170), hydroxypropylcellulose (E463), tinh bột natri glycolat (type A), cellulose vi tinh thể (E460), maltodextrin, magnesi stearat (E572).
- Màng bao phim: glycerol (E422), hypromellose (E464), macrogol 6000, magnesi stearat (E572), titan dioxit (E171), oxid sắt vàng (E172).


### DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.


**Triveram 10mg/5mg/5 mg:**

Viên nén bao phim, màu vàng, hình tròn, đường kính 7 mm với bán kính cong 25 mm, khắc số "1" trên một mặt và " " trên mặt kia.


**Triveram 20mg/5mg/5 mg:**

Viên nén bao phim, màu vàng, hình tròn, đường kính 8,8 mm với bán kính cong 32 mm, khắc số "2" trên một mặt và " " trên mặt kia.


**Triveram 20mg/10mg/5 mg:**

Viên nén bao phim màu vàng, hình vuông, mỗi cạnh 9 mm với bán kính cong 16 mm, khắc số "3" trên một mặt và " " trên mặt kia.

**Triveram 20mg/10mg/10 mg:**

Viên nén bao phim màu vàng, thuôn dài, có chiều dài 12,7 mm, rộng 6,35 mm, khắc "4" trên một mặt và " " trên mặt kia.

**Triveram 40mg/10mg/10 mg:**

Viên nén bao phim màu vàng, thuôn dài, dài 16 mm, rộng 8 mm, khắc số "5" trên một mặt và " " trên mặt kia.

**CHỈ ĐỊNH**

Triveram được chỉ định điều trị tăng huyết áp vô căn và/hoặc bệnh mạch vành ổn định, kết hợp với tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc tăng lipid máu hỗn hợp, như một liệu pháp điều trị thay thế ở người lớn được kiểm soát tốt với atorvastatin, perindopril và amlodipin dùng đồng thời với cùng mức liều ở dạng kết hợp.

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG****Liều dùng**

Liều thường dùng là 1 viên, uống một lần trong ngày.

Dạng kết hợp liều cố định không thích hợp cho điều trị ban đầu.

Nếu cần phải thay đổi liều, nên thay đổi liều của từng thành phần.

***Bệnh nhân suy giảm chức năng thận***

Có thể dùng Triveram cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $\geq 60$  mL/phút, thuốc không thích hợp cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $< 60$  mL/phút. Trên các bệnh nhân này, khuyến cáo điều chỉnh riêng liều với từng thành phần.

***Bệnh nhân cao tuổi***

Bệnh nhân cao tuổi có thể điều trị bằng Triveram tùy theo chức năng thận.

***Bệnh nhân suy giảm chức năng gan***

Nên thận trọng khi dùng Triveram cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Chống chỉ định dùng Triveram cho bệnh nhân bị bệnh gan thể hoạt động.

***Quản thể bệnh nhi***

Độ an toàn và hiệu quả của Triveram trên trẻ em và trẻ vị thành niên chưa được thiết lập. Chưa có dữ liệu hiện có. Do đó, không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em và trẻ vị thành niên.

**Cách dùng**

Dùng đường uống.

Nên dùng viên nén Triveram liều đơn, uống 1 lần/ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ thuốc ức chế enzyme chuyển nào khác hoặc các dẫn chất dihydropyridin hoặc statin hay bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc;
- Đang có bệnh về gan thể hoạt động hoặc tăng các transaminase huyết thanh dai dẳng không giải thích được vượt quá 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường;
- Trong thời kỳ có thai, trong thời gian cho con bú và phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp;
- Hạ huyết áp nghiêm trọng;
- Sốc (bao gồm cả sốc tim);
- Tắc nghẽn đường ra của tâm thất trái (ví dụ bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn và hẹp động mạch chủ nghiêm trọng);
- Suy tim huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp tính;
- Tiền sử phù mạch (phù Quincke) liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế enzyme chuyển trước đây;
- Phù mạch di truyền hoặc vô căn;
- Sử dụng đồng thời với các thuốc chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (độ lọc cầu thận < 60 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>);
- Phối hợp sử dụng với sacubitril/valsartan
- Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm.
- Hẹp đáng kể động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở một quả thận đảm nhận chức năng còn lại.

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

**Cảnh báo đặc biệt và thận trọng liên quan đến atorvastatin, perindopril và amlodipin có thể áp dụng với Triveram**

### Tác động trên gan:

Do có thành phần atorvastatin trong Triveram, nên định kỳ làm các xét nghiệm đánh giá chức năng gan. Bệnh nhân có bất cứ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào cho thấy có rối loạn chức năng gan nên làm các xét nghiệm đánh giá chức năng gan. Bệnh nhân có tăng transaminase nên được theo dõi cho đến khi các chỉ số trở về mức bình thường. Nếu bệnh nhân vẫn có mức transaminase tăng gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, giảm liều atorvastatin, khuyến cáo sử dụng các thành phần riêng lẻ hoặc ngừng dùng atorvastatin. Nên thận trọng khi dùng Triveram trên bệnh nhân uống rượu nhiều và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Hiếm khi các thuốc ức chế enzyme chuyển liên quan đến hội chứng bắt đầu bằng vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử gan cấp và (đôi khi) dẫn đến tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được biết rõ. Bệnh nhân dùng Triveram có vàng da tiến triển hoặc tăng đáng kể các enzym gan nên ngừng dùng Triveram và nên được theo dõi y tế thích hợp.

Thời gian bán thải của amlodipin dài hơn và diện tích dưới đường cong lớn hơn ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan; khuyến cáo về liều chưa được thiết lập. Theo dõi cẩn thận có thể được yêu cầu đối với bệnh nhân điều trị bằng Triveram và bị suy giảm chức năng gan nghiêm trọng.

Cần xem xét ảnh hưởng của atorvastatin, perindopril và amlodipin, chống chỉ định dùng Triveram cho bệnh nhân đang bị bệnh gan thể hoạt động hoặc tăng các transaminase huyết thanh dai dẳng không giải thích được gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Thận trọng khi dùng Triveram cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan và bệnh nhân uống rượu nhiều và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Nếu cần thay đổi liều, nên điều chỉnh liều với từng thành phần.

### Tác dụng trên cơ xương:

Atorvastatin, tương tự các thuốc ức chế HMG-CoA khác có thể có ảnh hưởng hiếm gặp trên cơ xương và gây đau cơ, viêm cơ và bệnh lý về cơ có thể tiến triển thành tiêu cơ vân, có thể đe dọa đến tính

mạng, đặc trưng bởi nồng độ creatin kinase (CK) tăng cao rõ rệt (> 10 lần giới hạn trên mức bình thường), có myoglobin trong máu và nước tiểu có thể dẫn đến suy thận.

#### *Đo creatine kinase:*

Không nên đo creatin kinase (CK) sau khi luyện tập thể thao hay có bất cứ nguyên nhân nào gây tăng CK bởi sẽ gây khó khăn cho việc đánh giá kết quả. Nếu nồng độ CK tăng cao có ý nghĩa so với trước điều trị (> 5 lần giới hạn trên mức bình thường), nên đo lại sau 5-7 ngày để khẳng định lại kết quả.

#### Trước điều trị:

Nên thận trọng khi kê đơn atorvastatin trên bệnh nhân có các yếu tố gây tiêu cơ vân. Nên đo nồng độ CK trước khi bắt đầu điều trị bằng các statin trong các trường hợp sau:

- Suy thận
- Suy tuyến giáp
- Tiền sử bản thân hoặc gia đình có rối loạn cơ di truyền
- Tiền sử bị nhiễm độc trên cơ với statin hoặc fibrat
- Tiền sử bị bệnh gan và/hoặc uống rượu nhiều
- Ở người cao tuổi (> 70 tuổi), sự cân nhắc phải đánh giá như trên nên được cân nhắc tùy vào sự có mặt của các yếu tố tiêu cơ vân sẵn có.
- Các trường hợp tăng nồng độ thuốc trong huyết tương có thể xảy ra như các tương tác (xem mục Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác) và các quần thể đặc biệt bao gồm dưới nhóm quần thể di truyền.

Trong các trường hợp này, nên cân nhắc nguy cơ và hiệu quả điều trị, và các theo dõi lâm sàng được khuyến cáo.

Không nên điều trị nếu nồng độ CK tăng cao có ý nghĩa (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) trước khi điều trị.

#### Trong quá trình điều trị:

- Bệnh nhân được yêu cầu báo cáo kịp thời các cơn đau cơ, chuột rút hoặc yếu cơ đặc biệt nếu có kèm theo ốm hoặc sốt.
- Nên đo nồng độ CK nếu các triệu chứng trên xuất hiện trong quá trình bệnh nhân điều trị bằng Triveram. Nên dừng điều trị nếu nồng độ này tăng cao có ý nghĩa (> 5 lần giới hạn trên mức bình thường).
- Nên cân nhắc ngừng điều trị nếu các triệu chứng trên cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, thậm chí khi nồng độ CK tăng  $\leq 5$  lần giới hạn trên mức bình thường.
- Nếu các triệu chứng đã hết và nồng độ CK về mức bình thường, có thể cân nhắc dùng lại atorvastatin hoặc một statin thay thế khác với liều thấp hơn và theo dõi chặt chẽ.
- Ngừng sử dụng ngay Triveram nếu nồng độ CK tăng có ý nghĩa lâm sàng (> 10 lần giới hạn trên mức bình thường) hoặc chẩn đoán hay nghi ngờ có tiêu cơ vân.

#### *Điều trị đồng thời với các thuốc khác:*

Do thành phần atorvastatin, nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi Triveram được dùng đồng thời với một số thuốc gây tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển (như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các thuốc ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...). Nguy cơ bệnh lý về cơ có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời gemfibrozil và các dẫn chất acid fibric khác, erythromycin, niacin và ezetimib, telaprevir, hoặc kết hợp tipranavir/ritonavir. Nếu có thể, nên cân nhắc điều trị thay thế (không tương tác) các thuốc này.

Rất hiếm có báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với một vài statin. Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch được mô tả trên lâm sàng là yếu các cơ gần dai dẳng và nồng độ creatinin kinase huyết thanh tăng vẫn tồn tại sau khi dừng điều trị bằng statin.

Trong trường hợp cần dùng đồng thời Triveram với các thuốc này, nên cân nhắc cẩn thận hiệu quả điều trị và nguy cơ. Khi bệnh nhân dùng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, khuyến cáo dùng liều atorvastatin tối đa thấp hơn, vì thế nên cân nhắc giảm liều từng thành phần. Ngoài ra, trong trường hợp các chất ức chế mạnh CYP3A4, nên cân nhắc bắt đầu dùng liều atorvastatin thấp hơn và khuyến cáo theo dõi các bệnh nhân này trên lâm sàng.

Do có chứa thành phần atorvastatin, không được sử dụng Triveram cùng các dạng bào chế tác dụng toàn thân của fusidic acid hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic acid. Đối với những bệnh nhân mà việc sử dụng acid fusidic tác dụng toàn thân được cho là rất cần thiết, cần ngừng điều trị bằng statin trong suốt liệu trình điều trị bằng acid fusidic. Đã có những báo cáo về hội chứng tiêu cơ vân (một số trường hợp dẫn đến tử vong) ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời acid fusidic và statin. Bệnh nhân cần được tư vấn y tế ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng như yếu cơ, đau hoặc nhạy cảm đau.

Liệu pháp điều trị bằng statin có thể được bắt đầu lại sau 7 ngày kể từ thời điểm dùng liều cuối của fusidic acid.

Trong một số trường hợp đặc biệt, khi việc điều trị đường toàn thân của acid fusidic cần được kéo dài, ví dụ, để điều trị nhiễm khuẩn nặng, chỉ nên cân nhắc việc phối hợp Triveram và acid fusidic cho từng trường hợp cụ thể dưới sự theo dõi y khoa chặt chẽ.

#### Bệnh phổi kẽ:

Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ đã được ghi nhận với một số statin, đặc biệt khi điều trị dài ngày. Các biểu hiện của bệnh có thể bao gồm khó thở, ho khan và sức khỏe toàn thân kém (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng Triveram.

#### Đái tháo đường:

Một số bằng chứng gợi ý rằng các statin là một nhóm làm tăng glucose máu và trên một số bệnh nhân, có nguy cơ cao bị đái tháo đường trong tương lai, có thể có nồng độ glucose máu cao khi đã được điều trị đái tháo đường thích hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này không quan trọng hơn so với tác dụng giảm nguy cơ trên mạch máu của các statin, do đó không phải là lý do để dừng điều trị bằng Triveram. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose máu lúc đói từ 5,6-6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, triglycerid tăng, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả trên lâm sàng và các xét nghiệm hóa sinh theo hướng dẫn quốc gia khi điều trị với Triveram.

Ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin, nên theo dõi chặt chẽ nồng độ glucose máu trong tháng đầu điều trị với các thuốc chứa thành phần ức chế enzyme chuyển như Triveram.

#### Suy tim:

Nên thận trọng khi sử dụng Triveram cho bệnh nhân suy tim. Trong nghiên cứu tiến hành trên thời gian dài, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân suy tim nặng (phân loại NYHA độ III và IV), biến cố phù phổi được ghi nhận cao hơn trong nhóm điều trị bằng amlodipin so với nhóm dùng giả dược. Nên thận trọng khi sử dụng các thuốc chứa thành phần chẹn kênh calci, bao gồm amlodipin, cho bệnh nhân suy tim sung huyết do thuốc có thể làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong trong tương lai.

#### Hạ huyết áp:

Các thuốc ức chế enzyme chuyển, như perindopril, có thể gây hạ huyết áp. Hạ huyết áp có triệu chứng được ghi nhận hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng và dường như xuất hiện nhiều hơn ở bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn như điều trị bằng các thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, lọc máu, tiêu chảy hoặc nôn hoặc ở những bệnh nhân có tăng huyết áp nghiêm trọng phụ thuộc renin. Ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, có hoặc không có kèm theo suy thận, hạ huyết áp có triệu chứng đã được ghi nhận. Điều này xảy ra với hầu hết các bệnh nhân suy tim nặng, phản ánh bằng việc sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai, hạ natri máu hoặc chức năng thận suy giảm. Trên bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp có triệu chứng tăng, nên theo dõi chặt chẽ lúc bắt đầu điều trị và hiệu chỉnh liều. Lưu

ý tương tự được áp dụng cho bệnh nhân bị thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não, trên các bệnh nhân này hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc biến cố mạch máu não.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, nên đặt bệnh nhân nằm ngửa và nếu cần thiết nên truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/mL (0,9%). Phản ứng hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định cho liều dùng tiếp theo, liều tiếp theo thường được sử dụng mà không gặp vấn đề gì khi huyết áp đã tăng sau khi thể tích tuần hoàn được điều chỉnh.

Ở một số bệnh nhân bị suy tim sung huyết có huyết áp bình thường hoặc thấp, hạ huyết áp toàn thân có thể xảy ra với perindopril. Tác dụng này được dự đoán và thường không phải là lý do để ngừng điều trị. Nếu hạ huyết áp có triệu chứng, có thể cần phải giảm liều hoặc ngừng sử dụng Triveram.

#### Hẹp van động mạch chủ và van hai lá:

Tương tự các thuốc khác chứa thành phần ức chế enzyme chuyển như perindopril, nên thận trọng khi dùng Triveram cho bệnh nhân bị hẹp van hai lá hoặc hẹp van động mạch chủ đáng kể nhưng không phải là nghiêm trọng. Chống chỉ định dùng Triveram cho bệnh nhân bị nghẽn nghiêm trọng đường ra của tâm thất trái.

#### Ghép thận:

Không có kinh nghiệm sử dụng perindopril arginin cho bệnh nhân mới ghép thận.

#### Tăng huyết áp động mạch thận:

Có sự gia tăng về nguy cơ hạ huyết áp và suy thận ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở một quả thận đảm nhận chức năng còn lại khi điều trị với thuốc ức chế men chuyển. Điều trị với thuốc lợi tiểu có thể là tác nhân cộng hợp. Suy giảm chức năng thận có thể xảy ra chỉ với sự thay đổi nhỏ về nồng độ creatinin huyết thanh ngay cả trên những bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên.

#### Suy giảm chức năng thận:

Có thể dùng Triveram cho bệnh nhân có thanh thải creatinin  $\geq 60$  mL/phút, thuốc không thích hợp sử dụng cho bệnh nhân có thanh thải creatinin  $< 60$  mL/phút (bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ trung bình đến nặng). Trên các bệnh nhân này, khuyến cáo hiệu chỉnh liều theo từng t thành phần. Thường xuyên theo dõi nồng độ kali và creatinin là một phần trong thực hành y khoa thường quy đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, hạ huyết áp sau khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển, như perindopril, có thể dẫn đến suy giảm một số chức năng thận sau đó. Suy thận cấp, thường có hồi phục, đã được ghi nhận trong tình huống này.

Đã ghi nhận được ở một số bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên đã được điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển, tăng ure máu và creatinin huyết thanh có hồi phục sau khi dùng điều trị. Điều này đặc biệt có khả năng xảy ra với bệnh nhân suy thận. Nếu bệnh nhân có tăng huyết áp do hẹp động mạch thận, nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng và suy thận tăng lên.

Một số bệnh nhân cao huyết áp không có bệnh mạch máu thận trước đó có tăng ure máu và creatinin huyết thanh, thường nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi perindopril được dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Vấn đề này thường gặp hơn ở bệnh nhân đã có suy thận từ trước. Có thể cần phải giảm liều và/hoặc ngừng dùng thuốc lợi tiểu và/hoặc Triveram.

Có thể dùng liều thông thường amlodipin cho bệnh nhân suy thận. Thay đổi nồng độ amlodipin trong huyết tương không tương ứng với mức độ suy thận. Amlodipin không loại bỏ được bằng lọc máu.

Tác dụng của dạng phối hợp Triveram chưa được thử nghiệm trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Liều Triveram nên tôn trọng liều được khuyến cáo cho từng thuốc thành phần.

#### Bệnh nhân lọc máu

Phản ứng phản vệ đã được ghi nhận ở bệnh nhân lọc máu với tốc độ màng lọc cao và được điều trị đồng thời với thuốc ức chế enzyme chuyển. Trên các bệnh nhân này, cần cân nhắc sử dụng các loại màng lọc khác nhau hoặc các nhóm thuốc hạ huyết áp khác.

#### Quá mẫn/Phù mạch:

Phù mạch ở mặt, các đầu ngón tay, ngón chân, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được ghi nhận hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển, bao gồm cả perindopril. Hiện tượng này có thể xuất hiện bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp này, nên ngừng dùng Triveram kịp thời, bắt đầu theo dõi và tiếp tục cho đến khi hết hẳn các triệu chứng. Trong các trường hợp sung hạn chế ở mặt và môi, tình trạng này thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù các thuốc kháng histamin có tác dụng làm giảm triệu chứng.

Phù mạch kết hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. Trường hợp có cả phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở nên được cấp cứu kịp thời. Cấp cứu có thể bao gồm cả dùng adrenalin và/hoặc duy trì thông khí đường thở. Bệnh nhân cần được theo dõi y tế chặt chẽ cho đến khi có các giải pháp triệt để được duy trì để giải quyết triệu chứng.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế enzyme chuyển có nguy cơ bị phù mạch cao hơn khi dùng Triveram.

Phù mạch ruột đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển. Các bệnh nhân này có biểu hiện đau bụng (có hoặc không kèm theo buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có phù mạch trước đó ở mặt và nồng độ C-1 esterase ở mức bình thường. Phù mạch được chẩn đoán qua scan CT bụng hoặc siêu âm hoặc trong phẫu thuật và các triệu chứng được giải quyết sau khi ngừng dùng thuốc ức chế enzyme chuyển. Phù mạch ruột nên được bao gồm trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân điều trị bằng Triveram có biểu hiện đau bụng.

Chống chỉ định phối hợp giữa perindopril với sacubitril/valsartan do sự tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu điều trị bằng Sacubitril/valsartan trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của perindopril. Khi ngừng điều trị bằng sacubitril/valsartan, không được bắt đầu liệu pháp điều trị bằng perindopril trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của sacubitril/valsartan. Sự phối hợp với các thuốc ức chế endopeptidase trung tính (NEP) (ví dụ, racecadotril) và các thuốc ức chế enzym chuyển (ACE) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Do vậy, cần đánh giá kỹ lưỡng cân bằng lợi ích - nguy cơ trước khi khởi đầu điều trị bằng các thuốc ức chế NEP (ví dụ, racecadotril) ở những bệnh nhân đang dùng perindopril.

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

Bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể tăng nguy cơ phù mạch (như sưng đường hô hấp hoặc lưỡi, có hoặc không có suy giảm hô hấp).

#### Phản ứng phản vệ trong quá trình lọc loại lipoprotein (LDL) tỷ trọng thấp:

Bệnh nhân dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển trong quá trình lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphat hiếm khi gặp các phản ứng phản vệ đe dọa đến tính mạng. Có thể tránh được các phản ứng này bằng cách dùng điều trị tạm thời thuốc ức chế enzyme chuyển trước mỗi lần lọc loại.

#### Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm:

Bệnh nhân dùng các thuốc có thành phần ức chế enzyme chuyển như Triveram, trong quá trình điều trị giải mẫn cảm (như nọc độc của côn trùng) đã gặp phản ứng phản vệ. Trên các bệnh nhân này, có thể tránh được các phản ứng trên bằng cách dùng tạm thời thuốc ức chế enzyme chuyển, nhưng phản ứng này có thể xuất hiện lại khi vô ý tái sử dụng.

#### 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 ghi nhận ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển. Trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố nguy cơ khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra. Nên đặc biệt thận trọng khi sử

dụng Triveram cho bệnh nhân bị bệnh collagen mạch máu, bệnh nhân điều trị suy giảm miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid hoặc kết hợp các yếu tố phức tạp này, đặc biệt nếu bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận trước đó. Một vài bệnh nhân trong số các bệnh nhân này tiến triển nhiễm trùng nghiêm trọng, một vài trường hợp không đáp ứng với liệu pháp điều trị kháng sinh tích cực. Nếu sử dụng Triveram cho các bệnh nhân này, cần theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và bệnh nhân nên được hướng dẫn báo cáo bất cứ dấu hiệu nhiễm trùng nào (như viêm họng, sốt).

#### Chủng tộc:

Các thuốc ức chế enzyme chuyển gây phù mạch với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân da đen so với các bệnh nhân khác.

Triveram có chứa thành phần ức chế enzyme chuyển perindopril, có thể có tác dụng hạ huyết áp kém hơn ở bệnh nhân da đen so với các bệnh nhân khác, có thể do tỷ lệ nồng độ renin thấp cao hơn ở quần thể bệnh nhân da đen bị tăng huyết áp.

#### Ho:

Ho đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc ức chế enzyme chuyển. Ho đặc trưng bởi ho khan, dai dẳng và hết sau khi ngừng điều trị. Ho gây ra bởi các thuốc ức chế enzyme chuyển được xem như một phần của chẩn đoán phân biệt ho trên bệnh nhân điều trị bằng Triveram.

#### Phẫu thuật/Gây mê:

Trên bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật lớn hoặc gây mê với các tác nhân gây hạ huyết áp, Triveram có thể ngăn cản sự hình thành angiotensin II gây ra bởi việc bù lại lượng renin giải phóng. Nên ngừng điều trị một ngày trước khi phẫu thuật. Nếu hạ huyết áp xảy ra và được xem như do cơ chế này, có thể điều chỉnh bằng cách tăng thể tích tuần hoàn.

#### Tăng kali máu:

Tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển, bao gồm cả perindopril. Các yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu bao gồm suy giảm chức năng thận, chức năng thận xấu đi, tuổi (>70 tuổi), bệnh đái tháo đường, biến cố tái diễn, đặc biệt là mất nước, suy tim mất bù cấp tính, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), các thuốc bổ sung kali hoặc các muối có chứa thành phần kali; hoặc bệnh nhân dùng các thuốc làm tăng kali máu (như heparin, co-trimoxazole hay trimethoprim/sulfamethoxazole). Sử dụng các thuốc bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các muối có chứa thành phần kali đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thể gây tăng có ý nghĩa kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây loạn nhịp nghiêm trọng, đôi khi dẫn đến tử vong. Nếu cần phải sử dụng đồng thời Triveram với các thuốc kể trên, nên thận trọng khi sử dụng và thường xuyên theo dõi kali máu.

#### Kết hợp với lithi:

Không khuyến cáo kết hợp lithi với các thuốc có thành phần perindopril như Triveram.

#### Phong tỏa kép renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzyme chuyển, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Không khuyến cáo sử dụng kết hợp các thuốc ức chế enzyme chuyển, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren do gây phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosteron.

Trong trường hợp bắt buộc phải điều trị bằng cách phong tỏa kép, chỉ phối hợp thuốc dưới sự giám sát của các chuyên gia và phải thường xuyên theo dõi chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzyme chuyển và các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II cho bệnh nhân bị bệnh thận liên quan đến đái tháo đường.

#### Cường aldosteron nguyên phát:



Những bệnh nhân có hội chứng cường aldosteron nguyên phát nhìn chung không đáp ứng với thuốc chống tăng huyết áp hoạt động qua việc ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, việc sử dụng sản phẩm này là không được khuyến cáo.

#### Tá dược:

Do có mặt lactose, bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, kém hấp thu glucose – galactose hoặc thiếu hụt toàn bộ enzyme lactase không nên dùng Triveram.

#### Hàm lượng natri

Triveram chứa dưới 1mmol natri (23mg) trong mỗi viên thuốc, tức là về cơ bản có thể coi như “không chứa natri”.

### **PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

Chống chỉ định dùng Triveram trong thời kỳ có thai và cho con bú.

#### ***Phụ nữ có khả năng có thai***

Phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong khi điều trị bằng Triveram.

#### ***Phụ nữ có thai:***

##### Atorvastatin

Dữ liệu về an toàn trên phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Không có các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với atorvastatin được thực hiện trên phụ nữ có thai. Các báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh sau khi tử cung phơi nhiễm với các thuốc ức chế HMG-CoA đã được ghi nhận. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản.

Điều trị cho mẹ bằng atorvastatin có thể làm giảm nồng độ mevalonat, tiền chất của quá trình sinh tổng hợp cholesterol trong bào thai. Xơ vữa động mạch là một quá trình lâu dài và ngừng dùng các thuốc hạ lipid máu thông thường trong quá trình mang thai ít có ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

Vì những lý do này, không nên sử dụng atorvastatin cho phụ nữ có thai, đang cố gắng có thai hoặc nghi ngờ có thai. Nên ngừng điều trị bằng atorvastatin trong thời kỳ có thai hoặc cho đến khi khẳng định được là không có thai.

##### Perindopril

Không khuyến cáo sử dụng các thuốc ức chế enzyme chuyển trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định dùng các thuốc ức chế enzyme chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Các bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây dị tật thai nhi sau khi phơi nhiễm với các thuốc ức chế enzyme chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa thể kết luận được; tuy nhiên việc tăng nhẹ nguy cơ không được loại trừ. Bệnh nhân dự định có thai nên thay đổi thuốc điều trị tăng huyết áp khác đã được biết là an toàn khi sử dụng trong thời kỳ có thai. Khi chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng các thuốc ức chế enzyme chuyển ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Phơi nhiễm với các thuốc ức chế enzyme chuyển trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ được biết gây ra độc tính với thai nhi ở người (giảm chức năng thận, thiếu ôi, chậm cốt hóa xương sọ) và gây độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu phơi nhiễm với thuốc ức chế enzyme chuyển vào ba tháng giữa của thai kỳ, khuyến cáo siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ dùng thuốc ức chế enzyme chuyển nên được theo dõi chặt chẽ biểu hiện hạ huyết áp.

##### Amlodipin

Độ an toàn của amlodipin trên phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Trong các nghiên cứu trên động vật, độc tính trên hệ sinh sản đã được ghi nhận ở liều cao.

#### ***Phụ nữ cho con bú:***

### Atorvastatin

Hiện chưa rõ liệu atorvastatin hoặc các chất chuyển hóa của nó có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Trên chuột cống, nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tương tự ở trong sữa. Do có khả năng của các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, phụ nữ dùng atorvastatin không nên cho con bú. Chống chỉ định dùng atorvastatin trong thời kỳ cho con bú.

### Perindopril

Do không có các thông tin sẵn có về sử dụng perindopril trong thời kỳ cho con bú, không khuyến cáo sử dụng perindopril và nên điều trị thay thế bằng các thuốc có độ an toàn đã được thiết lập trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc sinh non.

### Amlodipin

Amlodipine được bài tiết qua sữa mẹ. Tỷ 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:***

### Atorvastatin

Các nghiên cứu về atorvastatin trên động vật không cho thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trên cả giống đực và giống cái.

### Perindopril

Thuốc không gây ảnh hưởng đến hành vi hoặc khả năng sinh sản.

### Amlodipin

Thay đổi sinh hóa có hồi phục phần đầu tinh trùng đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân điều trị bằng các thuốc chẹn kênh calci. Dữ liệu lâm sàng không đủ để đánh giá ảnh hưởng của amlodipin đến khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu trên chuột cống, các tác dụng không mong muốn đến khả năng sinh sản của chuột đực đã được ghi nhận.

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

Chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng của Triveram đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

- Atorvastatin có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Perindopril không có ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc nhưng các phản ứng đơn lẻ liên quan đến huyết áp thấp có thể xảy ra ở một số bệnh nhân, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị hoặc khi kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác.
- Amlodipin có thể có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy. Nếu bệnh nhân dùng amlodipin bị chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn, khả năng phản ứng có thể bị giảm.

Kết quả là khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị giảm ở bệnh nhân dùng Triveram. Khuyến cáo thận trọng đặc biệt khi mới bắt đầu điều trị.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosteron bằng cách sử dụng kết hợp các thuốc ức chế enzyme chuyển, các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren liên quan đến tỷ lệ cao hơn các biến cố bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với sử dụng các thuốc tác động đơn trên hệ renin-angiotensin-aldosteron.

Chưa có các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện với Triveram và các thuốc khác, mặc dù các nghiên cứu đã được thực hiện với atorvastatin, perindopril và amlodipine riêng lẻ. Kết quả của các nghiên cứu này được cung cấp dưới đây.

#### ***Các thuốc gây tăng kali máu:***

Một số thuốc hoặc nhóm thuốc điều trị có thể gây tăng kali máu: aliskiren, muối kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali, các thuốc ức chế enzyme chuyển, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, các thuốc chống viêm phi steroid, heparin, các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim. Kết hợp các thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali máu.

*Chống chỉ định sử dụng đồng thời:*

<b>Thành phần</b>	<b>Đã biết rõ tương tác với thuốc</b>	<b>Tương tác với các thuốc khác</b>
Perindopril	Aliskiren	Chống chỉ định điều trị đồng thời bằng Triveram với aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (Tốc độ lọc cầu thận < 60 mL/phút/1,73m <sup>2</sup> ), do nguy cơ tăng kali máu, chức năng thận xấu đi, tăng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong.
	Điều trị ngoài cơ thể	Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm như thấm tách hoặc lọc máu với màng lọc tốc độ cao (ví dụ màng polyacrylonitril) và lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp với dextran sulphate có nguy cơ làm tăng các phản ứng quá mẫn. Nếu những điều trị này được yêu cầu, cần cân nhắc sử dụng loại màng thấm tách khác hoặc một thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác.
	Sacubitril/valsartan	Chống chỉ định dùng đồng thời perindopril với sacubitril/valsartan do sự ức chế đồng thời của neprilysin và thuốc ức chế enzym chuyển có thể sẽ làm tang nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu điều trị bằng sacubitril/valsartan trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối của perindopril. Không được bắt đầu điều trị bằng perindopril trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối của sacubitril/valsartan.

*Không khuyến cáo sử dụng đồng thời:*

<b>Thành phần</b>	<b>Đã biết rõ tương tác với thuốc</b>	<b>Tương tác với thuốc khác</b>
Atorvastatin	Các chất ức chế mạnh CYP3A4	Atorvastatin được chuyển hóa qua cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là cơ chất của các protein vận chuyển như chất vận chuyển hấp thu tại gan OATP1B1. Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ bệnh về cơ. Nguy cơ này cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ như các dẫn chất của acid fibric và ezetimib.  Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 cho thấy làm tăng đáng kể nồng độ atorvastatin. Nếu có thể nên tránh sử dụng đồng thời Triveram với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các thuốc ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...). Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng đồng thời các thuốc này với Triveram, nên cân nhắc dùng liều thấp hơn atorvastatin và khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân (xem bảng 1).

<b>Thành phần</b>	<b>Đã biết rõ tương tác với thuốc</b>	<b>Tương tác với thuốc khác</b>
Perindopril	Aliskiren	Ngoài các bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc suy thận, không khuyến cáo sử dụng đồng thời Triveram và aliskiren.
	Điều trị đồng thời với thuốc ức chế enzyme chuyển và chẹn thụ thể angiotensin	Đã có báo cáo trong y văn là các bệnh nhân đã bị xơ vữa động mạch, suy tim hoặc đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích, điều trị đồng thời với các chất ức chế enzyme chuyển như thành phần perindopril trong Triveram và một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II liên quan đến tỷ lệ cao hơn biến cố hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu và làm xấu đi chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với sử dụng thuốc tác dụng đơn trên hệ renin-angiotensin-aldosteron. Phong tỏa kép (như kết hợp một thuốc ức chế enzyme chuyển với một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II) nên giới hạn trong một số trường hợp riêng với sự theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.
	Estramustin	Tăng nguy cơ các tác dụng bất lợi như phù mạch
Lithi		Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế enzyme chuyển. Không khuyến cáo sử dụng Triveram cùng với lithi, nhưng trong trường hợp cần thiết phải kết hợp, nên theo dõi thận trọng nồng độ lithi huyết thanh.
	Co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazol)	Bệnh nhân sử dụng đồng thời co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) có thể gia tăng nguy cơ tăng kali máu.
Amlodipin	Các thuốc lợi tiểu giữ kali (như triamteren, amilorid, eplerenon, spironolacton), các muối kali	Các thuốc này đã được biết gây tăng kali máu (có thể dẫn đến tử vong), đặc biệt kết hợp với suy thận (thêm tác dụng tăng kali máu). Không khuyến cáo kết hợp Triveram với các thuốc này. Nếu phải sử dụng đồng thời, nên thận trọng và theo dõi thường xuyên kali và creatinin huyết thanh.
	Dantrolen (truyền)	Ở động vật, rung thất gây tử vong và trụ tim mạch đã được ghi nhận liên quan đến tăng kali máu sau khi dùng verapamil và dantrolen truyền tĩnh mạch. Do nguy cơ tăng kali máu, khuyến cáo nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc có chứa thành phần chẹn kênh calci như Triveram cho bệnh nhân nhạy cảm với tăng thân nhiệt ác tính và trong theo dõi tăng thân nhiệt ác tính.
Atorvastatin/ Amlodipin	Bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời một lượng lớn nước ép bưởi chùm và atorvastatin (xem bảng 1). Không khuyến cáo sử dụng Triveram, trong thành phần có chứa amlodipin với bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm do sinh khả dụng có thể tăng ở một số bệnh nhân dẫn đến làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Sử dụng đồng thời với sự chú ý đặc biệt:

<b>Thành phần</b>	<b>Tương tác đã biết với thuốc</b>	<b>Tương tác với các thuốc khác</b>
Atorvastatin	Các thuốc ức chế CYP3A4 ở mức độ trung bình	Các thuốc ức chế CYP3A4 ở mức độ trung bình (như erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem bảng 1). Tăng nguy cơ các bệnh lý về cơ đã được ghi nhận khi sử dụng erythromycin kết hợp với các statin. Chưa có nghiên cứu tương tác để đánh giá ảnh hưởng của amiodaron hoặc verapamil đến atorvastatin. Cả amiodaron và verapamil được biết có tác dụng ức chế CYP3A4 và sử dụng đồng thời với atorvastatin có thể gây tăng nồng độ atorvastatin trong tuần hoàn. Do đó, nên cân nhắc sử dụng liều tối đa thấp hơn của thành phần atorvastatin trong Triveram và khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân khi sử dụng đồng thời Triveram với các thuốc ức chế CYP3A4 ở mức độ trung bình. Theo dõi lâm sàng thích hợp được khuyến cáo sau khi bắt đầu hoặc sau khi hiệu chỉnh liều các thuốc ức chế.
	Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4	Sử dụng đồng thời atorvastatin với các thuốc gây cảm ứng cytochrom P450 3A (như efavirenz, rifampicin, St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở các mức độ khác nhau (xem bảng 1). Do cơ chế tương tác kép của rifampicin (gây cảm ứng cytochrom P450 3A và ức chế chất vận chuyển hấp thu tại gan OATP1B1), khuyến cáo dùng cùng lúc Triveram với rifampicin, do việc dùng atorvastatin chậm sau khi dùng rifampicin sẽ gây giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, ảnh hưởng của rifampicin đến nồng độ atorvastatin trong tế bào gan chưa được biết rõ và nếu phải sử dụng đồng thời, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận hiệu quả của thuốc.
	Digoxin	Khi sử dụng đồng thời digoxin liều lặp lại với atorvastatin 10 mg, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ (xem bảng 2). Nên theo dõi thích hợp bệnh nhân dùng digoxin.
	Ezetimib	Sử dụng ezetimib đơn độc gây ra các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Do đó, nguy cơ của các biến cố này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời ezetimib với Triveram. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp với các bệnh nhân này.
	Acid fusidic	Nguy cơ về bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời acid fusidic với các thuốc nhóm statin. Cơ chế của sự tương tác này (về mặt dược động học hay dược lực học, hoặc cả hai) hiện chưa được biết rõ. Đã có những báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân có phối hợp này. Nêu việc điều trị bằng acid fusidic là cần thiết, cần ngừng điều trị bằng Triveram trong suốt thời gian dùng acid fusidic.

<b>Thành phần</b>	<b>Tương tác đã biết với thuốc</b>	<b>Tương tác với các thuốc khác</b>
	Gemfibrozil / các dẫn chất acid fibric	Sử dụng các fibrat đơn độc đôi khi liên quan đến các biến cố về cơ, bao gồm tiêu cơ vân (xem bảng 1). Nguy cơ các biến cố này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời các dẫn chất của acid fibric và atorvastatin. Nếu bắt buộc phải sử dụng đồng thời, nên sử dụng liều thấp nhất của atorvastatin trong Triveram để đạt được hiệu quả điều trị và bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp.
	Các thuốc ức chế protein vận chuyển	Các chất ức chế protein vận chuyển (như ciclosporin) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong tuần hoàn (xem bảng 1). Tác dụng của việc ức chế các chất vận chuyển hấp thu tại gan đến nồng độ atorvastatin trong tế bào gan chưa được biết rõ. Nếu phải sử dụng đồng thời, khuyến cáo giảm liều và theo dõi hiệu quả lâm sàng.
	Warfarin	Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân điều trị bằng warfarin kéo dài, sử dụng đồng thời atorvastatin 80 mg hàng ngày cùng với warfarin làm giảm nhẹ khoảng 1,7 giây thời gian prothrombin trong vòng 4 ngày đầu dùng thuốc và trở về bình thường trong vòng 15 ngày điều trị bằng atorvastatin. Mặc dù chỉ rất ít các trường hợp có tương tác chống đông có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận, nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu điều trị bằng Triveram cho bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông coumarin và thường xuyên trong quá trình điều trị sớm để đảm bảo không có sự thay đổi lớn về thời gian prothrombin xảy ra. Khi thời gian prothrombin đã ổn định, có thể định kỳ theo dõi thời gian prothrombin theo các khoảng thời gian thông thường được khuyến cáo cho bệnh nhân dùng các thuốc chống đông coumarin. Nếu thay đổi liều của thành phần atorvastatin trong Triveram hoặc ngừng dùng thuốc, quy trình tương tự nên được lặp lại. Điều trị bằng atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng các thuốc chống đông.
Perindopril	Các thuốc chống đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường huyết đường uống)	Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzyme chuyển và các thuốc điều trị đái tháo đường (các insulin, các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống) có thể làm tăng tác dụng hạ glucose máu với nguy cơ hạ glucose máu. Hiện tượng này thường xuất hiện hơn trong những tuần đầu kết hợp điều trị và ở bệnh nhân suy thận. Nên kiểm soát chặt đường huyết trong tháng đầu điều trị.
	Baclofen	Tăng tác dụng hạ huyết áp. Theo dõi huyết áp và thay đổi liều thuốc hạ huyết áp cho phù hợp nếu cần thiết.

Thành phần	Tương tác đã biết với thuốc	Tương tác với các thuốc khác
	Các thuốc chống viêm phi steroid (NSAID) (bao gồm cả aspirin $\geq 3$ g/ngày)	<p>Khi các thuốc ức chế enzyme chuyển được dùng đồng thời với các thuốc chống viêm phi steroid (ví dụ acid acetylsalicylic ở liều chống viêm, các thuốc ức chế COX-2 và các thuốc chống viêm phi steroid không chọn lọc), sự giảm tác dụng hạ huyết áp có thể xảy ra.</p> <p>Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzyme chuyển và các thuốc kháng viêm phi steroid có thể làm tăng nguy cơ làm xấu đi chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp, và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân đã có chức năng thận kém trước đó. Nên thận trọng khi kết hợp Triveram với các thuốc chống viêm phi steroid, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ và cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.</p>
	Racecadotril	Các thuốc ức chế enzym chuyển (ví dụ, perindopril) được biết đến là có thể gây phù mạch. Nguy cơ này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với racecadotril (một thuốc dung để điều trị tiêu chảy cấp).
	Các thuốc ức chế mTOR (ví dụ, sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc ức chế mTOR có thể tăng nguy cơ bị phù mạch.
Amlodipin	Các thuốc ức chế CYP3A4	<p>Sử dụng đồng thời amlodipin với các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP3A4 (các thuốc ức chế protease, các thuốc kháng nấm azol, các macrolid như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng có ý nghĩa nồng độ amlodipin trong tuần hoàn. Biểu hiện trên lâm sàng của sự thay đổi dược động học này có thể rõ hơn ở người cao tuổi. Có thể cần phải theo dõi lâm sàng và hiệu chỉnh liều.</p> <p>Nguy cơ hạ huyết áp tăng lên ở những bệnh nhân dùng đồng thời clarithromycin và amlodipin. Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân dùng phối hợp amlodipine và clarithromycin.</p>
	Các thuốc gây 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, <i>Hypericum perforatum</i> ).

*Cần nhắc khi sử dụng đồng thời:*

<b>Thuốc</b>	<b>Tương tác đã biết với thuốc</b>	<b>Tương tác với thuốc khác</b>
Atorvastatin	Colchicin	Mặc dù các nghiên cứu tương tác với atorvastatin và colchicin chưa được thực hiện, các trường hợp bệnh lý về cơ đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời atorvastatin và colchicin và nên thận trọng khi kê đơn atorvastatin với colchicin.
	Colestipol	Nồng độ trong huyết thanh của atorvastatin và chất chuyển hóa có hoạt tính thấp hơn (khoảng 25%) khi sử dụng đồng thời colestipol và atorvastatin. Tuy nhiên, tác dụng trên chuyển hóa lipid khi dùng phối hợp atorvastatin và colestipol lớn hơn so với khi dùng các thuốc đơn độc.
	Các thuốc tránh thai đường uống	Sử dụng đồng thời atorvastatin và các thuốc tránh thai đường uống làm tăng nồng độ trong huyết tương của norethindron và ethinyl oestradiol (xem bảng 2).
Perindopril	Các gliptin (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)	Tăng nguy cơ phù mạch do gliptin làm giảm tác dụng của dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) ở bệnh nhân điều trị đồng thời bằng thuốc ức chế enzyme chuyển.
	Các thuốc giống giao cảm	Các thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc ức chế enzyme chuyển.
	Các thuốc chống trầm cảm ba vòng/ Thuốc chống loạn thần/Thuốc gây mê	Sử dụng đồng thời một số thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần cùng với các thuốc ức chế enzyme chuyển có thể gây hạ thêm huyết áp.
	Vàng	Phản ứng nitrat (triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) đã được ghi nhận hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bằng muối vàng dạng tiêm (natri aurothiomalat) và điều trị đồng thời bằng thuốc ức chế enzyme chuyển bao gồm cả perindopril.
Amlodipin	Digoxin, atorvastatin, warfarin hoặc cyclosporin	Trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, amlodipin không gây ảnh hưởng đến dược động học của atorvastatin, digoxin, warfarin hoặc cyclosporin.
	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.
	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.



Thuốc	Tương tác đã biết với thuốc	Tương tác với thuốc khác
	Ciclosporin	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 ngoài trừ những bệnh nhân ghép thận, khi nhận thấy nồng độ đáy thay đổi tăng lên (trung bình là 0%-40%) của ciclosporine. Cần cân nhắc theo dõi nồng độ ciclosporine ở những bệnh nhân ghép thận sử dụng amlodipin, và giảm liều ciclosporine nếu cần thiết.
Perindopril / Amlodipin	Thuốc chống tăng huyết áp và các thuốc giãn mạch	Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể gây tăng tác dụng hạ huyết áp của Triveram. Sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrat khác hoặc các thuốc dẫn mạch khác có thể làm giảm thêm huyết áp.

*Bảng 1. Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời đến dược động học của atorvastatin*

Các thuốc dùng đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều	Thay đổi AUC <sup>&amp;</sup>	Khuyến cáo lâm sàng <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID / Ritonavir 200 mg BID, 8 ngày (ngày 14 đến 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	↑ 9,4 lần	Trong trường hợp cần sử dụng đồng thời với atorvastatin, không dùng vượt quá liều atorvastatin 10 mg/ngày. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Telaprevir 750 mg, mỗi 8 giờ, 10 ngày	20 mg, SD	↑ 7,9 lần	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg, OD, trong 28 ngày	↑ 8,7 lần	
Lopinavir 400 mg 2 lần/ngày/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	20 mg, OD, trong 4 ngày	↑ 5,9 lần	Trong trường hợp cần sử dụng đồng thời với atorvastatin, khuyến cáo sử dụng liều duy trì atorvastatin thấp hơn. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này khi dùng liều atorvastatin vượt quá 20 mg.
Clarithromycin 500 mg 2 lần/ngày, 9 ngày	80 mg, OD, trong 8 ngày	↑ 4,4 lần	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID từ ngày 5-7, tăng lên 400 mg BID vào ngày 8), ngày 4-18, 30 phút sau khi dùng atorvastatin	40 mg, OD, trong 4 ngày	↑ 3,9 lần	Trong trường hợp cần sử dụng đồng thời với atorvastatin, khuyến cáo sử dụng liều duy trì atorvastatin thấp hơn. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này khi dùng liều atorvastatin vượt quá 40 mg.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	10 mg, OD, trong 4 ngày	↑ 3,3 lần	
Itraconazol 200 mg OD, 4 ngày	40 mg, liều đơn	↑ 3,3 lần	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	10 mg, OD, trong 4 ngày	↑ 2,5 lần	
Fosamprenavir 1400	10 mg, OD, trong 4	↑ 2,3 lần	

Các thuốc dùng đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều	Thay đổi AUC <sup>&amp;</sup>	Khuyến cáo lâm sàng <sup>#</sup>
mg BID, 14 ngày	ngày		
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ngày	10 mg, OD, trong 28 ngày	↑ 1,7 lần	Không có khuyến cáo đặc biệt
Nước ép bưởi chùm, 240 mL OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời atorvastatin với lượng lớn nước ép bưởi chùm.
Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày	40 mg, SD	↑ 51% <sup>^</sup>	Sau khi bắt đầu hoặc sau khi hiệu chỉnh liều diltiazem, khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này.
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	10 mg, SD	↑ 33% <sup>^</sup>	Khuyến cáo dùng liều tối đa thấp hơn và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Amlodipin 10 mg, SD	80 mg, SD	↑ 18%	Không có khuyến cáo đặc biệt.
Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần	10 mg, OD, trong 4 tuần	↓ dưới 1% <sup>^</sup>	Không có khuyến cáo đặc biệt.
Colestipol 10 g BID, 24 tuần	40mg OD, trong 8 tuần	0,74**	Không có khuyến cáo đặc biệt.
Hỗn dịch kháng acid của magiê và nhôm hydroxid, 30 mL QID, 2 tuần	10 mg, OD, trong 4 tuần	↓ 35% <sup>^</sup>	Không có khuyến cáo đặc biệt.
Efavirenz 600 mg OD, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	↓ 41%	Không có khuyến cáo đặc biệt.
Rifampicin 600 mg OD, 7 ngày (dùng đồng thời)	40 mg SD	↑ 30%	Nếu phải sử dụng đồng thời, khuyến cáo dùng cùng lúc atorvastatin với rifampicin và theo dõi lâm sàng
Rifampicin 600 mg OD, 5 ngày (liều độc lập)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40 mg SD	↑ 35%	Khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Fenofibrate 160 mg OD, 7 ngày	40 mg liều đơn	↑ 3%	Khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Boceprevir 800 mg TID, 7 ngày	40 mg SD	↑ 2,3 lần	Khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này. Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg/ngày khi dùng đồng thời với boceprevir.

OD= 1 lần/ngày, SD = liều đơn, BID = 2 lần/ngày, QID = 4 lần/ngày, TID = 3 lần/ngày  
Tăng được biểu thị bằng ký hiệu “↑”, giảm được biểu thị bằng ký hiệu “↓”

& Dữ liệu đưa ra dưới dạng x-lần thay đổi biểu thị tỷ lệ đơn giản giữa sử dụng đồng thời và sử dụng atorvastatin đơn độc (ví dụ 1-lần = không thay đổi). Dữ liệu đưa ra dưới dạng % thay đổi biểu thị % khác biệt tương đối so với dùng atorvastatin đơn độc (ví dụ 0% = không thay đổi).

# Xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác về ý nghĩa lâm sàng.

\* Chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể gây tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc chuyển hóa qua CYP3A4. Dùng 1 ly 240 mL nước ép bưởi chùm cũng làm giảm 20,4% diện tích dưới đường cong của chất chuyển hóa orthohydroxy có hoạt tính. Lượng lớn nước ép bưởi chùm (> 1,2 l hàng ngày trong 5 ngày) làm tăng diện tích dưới đường cong của atorvastatin 2,5 lần và diện tích dưới đường cong của các chất có hoạt tính (atorvastatin và các chất chuyển hóa).

^ Tổng lượng atorvastatin tương đương có hoạt tính

*Bảng 2. Ảnh hưởng của atorvastatin đến dược động học của các thuốc dùng cùng*

Chế độ liều atorvastatin	Thuốc dùng cùng		
	Thuốc/Liều (mg)	Thay đổi AUC <sup>&amp;</sup>	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg, OD, trong 10 ngày	Digoxin, 0,25 mg, OD, 20 ngày	↑ 15%	Bệnh nhân dùng digoxin nên được theo dõi thích hợp.
40 mg, OD, trong 22 ngày	Các thuốc tránh thai đường uống, OD, 2 tháng - Norethindron, 1 mg - Ethinyl estradiol, 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Không có khuyến cáo đặc biệt.
80 mg, OD, trong 15 ngày	*Phenazone, 600 mg, SD	↑ 3%	Không có khuyến cáo đặc biệt.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg, BID/ritonavir 200 mg BID, 7 ngày	Không thay đổi	Không có khuyến cáo đặc biệt.
10 mg, OD, trong 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg, BID, 14 ngày	↓ 27%	Không có khuyến cáo đặc biệt.
10 mg, OD, trong 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	Không thay đổi	Không có khuyến cáo đặc biệt.

OD= 1 lần/ngày, SD = liều đơn, BID = 2 lần/ngày

Tăng được biểu thị bằng ký hiệu “↑”, giảm được biểu thị bằng ký hiệu “↓”

& Dữ liệu đưa ra dưới dạng % thay đổi biểu thị % khác biệt tương đối so với dùng atorvastatin đơn độc (ví dụ 0% = không thay đổi)

\* Sử dụng đồng thời với liều lặp lại atorvastatin và phenazone cho thấy ít có ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không xác định được đến thanh thải của phenazon.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

### Tóm tắt dữ liệu:

Các phản ứng bất lợi được ghi nhận phổ biến nhất với atorvastatin, perindopril và amlodipin riêng lẻ bao gồm: viêm mũi họng, các phản ứng dị ứng, tăng glucose huyết, đau đầu, đau họng – thanh quản, chảy máu cam, táo bón, đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy, đau cơ, đau khớp, đau đầu ngón tay, chân, co rút cơ, sưng khớp, đau lưng, xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng creatin kinase máu, buồn ngủ, chóng mặt, đánh trống ngực, đỏ bừng mặt, đau bụng, phù ngoại biên, mệt mỏi, dị cảm, rối loạn thị giác, ù tai, hạ huyết áp, ho, khó thở, nôn, loạn vị giác, phát ban, ngứa, chuột rút, suy nhược.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi:

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được ghi nhận trong quá trình điều trị bằng atorvastatin, perindopril, amlodipine riêng lẻ và được xếp theo phân loại MedDRA theo cơ quan và tần suất gặp phải theo quy ước dưới đây:

Rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/100$ ); ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ); chưa rõ (không ước tính được từ các dữ liệu hiện có).

Phân nhóm MedDRA theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi họng	Thường gặp	-	-
	Viêm mũi	-	Rất hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính	-	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Giảm bạch cầu ưa eosin	-	Ít gặp*	-
	Mất bạch cầu hạt hoặc giảm toàn thể huyết cầu	-	Rất hiếm gặp	-
	Thiếu máu tan huyết ở bệnh nhân thiếu hụt bẩm sinh G-6PDH	-	Rất hiếm gặp	-
	Giảm haemoglobin và giảm haematocrit	-	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn hệ miễn dịch	Các phản ứng dị ứng	Thường gặp	-	Rất hiếm gặp
	Sốc phản vệ	Rất hiếm gặp	-	-
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng glucose máu	Thường gặp	-	Rất hiếm gặp
	Hạ glucose máu	Ít gặp	Ít gặp *	-
	Hạ natri máu	-	Ít gặp *	-
	Tăng kali máu có hồi phục khi ngừng dùng thuốc	-	Ít gặp *	-
	Biếng ăn	Ít gặp	-	-
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Ít gặp	-	Ít gặp
	Thay đổi tâm trạng	-	Ít gặp	Ít gặp
	Rối loạn giấc ngủ	-	Ít gặp	-
	Trầm cảm	-	-	Ít gặp
	Ác mộng	Ít gặp	-	-
	Lẫn lộn	-	Rất hiếm gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Mất ngủ	-	Ít gặp *	Thường gặp
	Choáng váng	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
	Đau đầu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
	Run	-	-	Ít gặp
	Loạn vị giác	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
	Ngất	-	Ít gặp *	Ít gặp
	Giảm cảm giác	Ít gặp	-	Ít gặp
	Dị cảm	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
Tăng trương lực cơ	-	-	Rất hiếm gặp	

Phân nhóm MedDRA theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Bệnh lý thần kinh ngoại biên	Hiếm gặp	-	Rất hiếm gặp
	Đột quỵ thứ phát có thể do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân nguy cơ cao	-	Hiếm gặp	-
	Chứng hay quên	Ít gặp	-	-
	Rối loạn ngoại tháp (hội chứng ngoại tháp)	-	-	Chưa rõ
<b>Rối loạn thị giác</b>	Rối loạn thị giác	Hiếm gặp	Thường gặp	Ít gặp
	Chứng nhìn đôi	-	-	Phổ biến
	Nhìn mờ	Ít gặp	-	-
<b>Rối loạn tai và mê đạo</b>	Ù tai	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
	Cảm giác mất thăng bằng	-	Phổ biến	-
	Mất thính lực	Rất hiếm gặp	-	-
<b>Rối loạn tim</b>	Nhồi máu cơ tim thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao	-	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Đau thắt ngực	-	Rất hiếm gặp	-
	Loạn nhịp (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung tâm nhĩ)	-	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Nhịp nhanh	-	Ít gặp *	-
	Đánh trống ngực	-	Ít gặp *	Thường gặp
<b>Rối loạn mạch</b>	Hạ huyết áp (và các tác dụng liên quan đến hạ huyết áp)	-	Thường gặp	Ít gặp
	Viêm mạch	-	Ít gặp *	Rất hiếm gặp
	Đỏ bừng mặt	-	-	Thường gặp
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>	Đau họng hầu	Thường gặp	-	-
	Chảy máu cam	Thường gặp	-	-
	Ho	-	Thường gặp	Rất hiếm gặp
	Khó thở	-	Thường gặp	Ít gặp
	Cơ thắt phế quản	-	Ít gặp	-
	Viêm phổi giảm bạch cầu ưa eosin	-	Rất hiếm gặp	-
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
	Nôn	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
	Đau bụng trên và dưới	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
	Khó tiêu	Thường gặp	Thường gặp	Ít gặp
	Tiêu chảy	Thường gặp	Thường gặp	-
	Táo bón	Thường gặp	Thường gặp	-

Phân nhóm MedDRA theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Khô miệng	-	Ít gặp	Ít gặp
	Viêm tụy	Ít gặp	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm dạ dày	-	-	Rất hiếm gặp
	Tăng sản nước	-	-	Rất hiếm gặp
	Thay đổi nhu động đại tràng (bao gồm tiêu chảy và táo bón)	-	-	Ít gặp
	Ợ hơi	Ít gặp	-	-
	Đầy hơi	Thường gặp	-	-
	<b>Rối loạn gan – mật</b>	Viêm gan ly giải tế bào hoặc ứ mật	Ít gặp	Rất hiếm gặp
Vàng da		-	-	Rất hiếm gặp
Ứ mật		Hiếm gặp	-	-
Suy gan		Rất hiếm gặp	-	-
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	Ban đỏ	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
	Ngứa	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
	Mề đay	Ít gặp	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Xuất huyết	-	-	Ít gặp
	Mất màu da	-	-	Ít gặp
	Tăng tiết mồ hôi	-	Ít gặp	Ít gặp
	Phát ban	-	-	Ít gặp
	Rụng tóc	Ít gặp	-	Ít gặp
	Phù mạch	Hiếm gặp	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm da tróc vảy	-	-	Rất hiếm gặp
	Da bong nước	-	Ít gặp *	-
	Tình trạng vẩy nến trầm trọng thêm	-	Hiếm gặp*	-
	Hội chứng Stevens-Johnson	Hiếm gặp	-	Rất hiếm gặp
	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	-	Ít gặp *	Rất hiếm gặp
	Hoại tử biểu bì nhiễm độc	Hiếm gặp	-	-
	Hồng ban đa dạng	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>	Sung khớp	Thường gặp	-	-
	Sung mắt cá chân	-	-	Thường gặp
	Đau đầu ngón tay, ngón chân	Thường gặp	-	-
	Đau khớp	Thường gặp	Ít gặp *	Ít gặp
	Co rút cơ	Thường gặp	-	-
	Đau cơ	Thường gặp	Ít gặp *	Ít gặp

Phân nhóm MedDRA theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Đau lưng	Thường gặp	-	Ít gặp
	Đau cổ	Ít gặp	-	-
	Mỏi cơ	Ít gặp	-	-
	Bệnh lý cơ	Hiếm gặp	-	-
	Viêm cơ	Hiếm gặp	-	-
	Tiêu cơ vân	Hiếm gặp	-	-
	Viêm dây chằng đôi khi bị biến chứng do đứt dây chằng	Hiếm gặp	-	-
	Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch	Chưa rõ	-	-
<b>Rối loạn thận và đường niệu</b>	Rối loạn tiểu tiện	-	-	Ít gặp
	Tiểu đêm	-	-	Ít gặp
	Tiểu nhiều	-	-	Ít gặp
	Suy giảm chức năng thận	-	Ít gặp	-
	Suy thận cấp	-	Rất hiếm gặp	-
<b>Rối loạn hệ sinh sản và lồng ngực</b>	Bất lực/rối loạn chức năng cương dương	-	Ít gặp	Ít gặp
	Nữ hóa tuyến vú	Rất hiếm gặp	-	Ít gặp
<b>Rối loạn chung và tại vị trí đưa thuốc</b>	Suy nhược	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
	Mệt mỏi	Ít gặp	-	Thường gặp
	Phù	-	-	Rất phổ biến
	Đau ngực	Ít gặp	Ít gặp *	Ít gặp
	Đau	-	-	Ít gặp
	Óm mặt	Ít gặp	Ít gặp *	Ít gặp
	Phù ngoại biên	Ít gặp	Ít gặp *	Thường gặp
	Sốt	Ít gặp	Ít gặp*	-
<b>Các xét nghiệm</b>	Tăng ure máu	-	Ít gặp *	-
	Tăng creatinine máu	-	Ít gặp *	-
	Tăng men gan	-	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp**
	Tăng bilirubin máu	-	Hiếm gặp	-
	Tăng cân	Ít gặp	-	Ít gặp
	Có bạch cầu trong nước tiểu	Ít gặp	-	-
	Giảm cân	-	-	Ít gặp
	Xét nghiệm chức năng gan bất thường	Thường gặp	-	-
	Tăng creatine kinase máu	Thường gặp	-	-
	Hemoglobin giảm và haematocrit giảm	-	Rất hiếm gặp	-

Phân nhóm MedDRA theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng	Ngã	-	Ít gặp *	-

\* Tần suất được tính từ các thử nghiệm lâm sàng cho các biến cố bất lợi được xác định từ các báo cáo tự phát

\*\* Chủ yếu phù hợp với ứ mật

Tương tự các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng các transaminase huyết thanh đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng atorvastatin. Thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần dừng điều trị. Tăng cao các transaminase (> 3 lần giới hạn trên mức bình thường) xuất hiện ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Mức độ tăng cao này liên quan đến liều và có thể hồi phục trên tất cả các bệnh nhân.

Tăng nồng độ creatin kinase (CK) huyết thanh trên 3 lần giới hạn trên mức bình thường xuất hiện trên 2,5% bệnh nhân dùng atorvastatin, tương tự các thuốc ức chế HMG-CoA khác trong các thử nghiệm lâm sàng. Nồng độ gấp 10 lần giới hạn trên giá trị bình thường xuất hiện ở 0,4% bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin.

Các biến cố bất lợi dưới đây được ghi nhận với một số statin:

- Rối loạn chức năng sinh dục.
- Trầm cảm.
- Các trường hợp ngoại lệ của bệnh viêm phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị dài ngày.
- Đái tháo đường: Tần suất phụ thuộc vào sự có mặt hay vắng mặt các yếu tố nguy cơ (glucose máu lúc đói  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglyceride tăng, tiền sử cao huyết áp).

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.

#### Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép có vai trò quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/ nguy cơ của thuốc. Nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo bất cứ phản ứng bất lợi nào nghi ngờ về hệ thống trung tâm báo cáo quốc gia.

## **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Không có các thông tin về quá liều Triveram trên người.

### ***Atorvastatin:***

#### Triệu chứng và điều trị

Không có điều trị đặc hiệu trong trường hợp quá liều atorvastatin. Trong trường hợp xảy ra quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ nếu cần thiết. Nên làm các xét nghiệm chức năng gan và theo dõi nồng độ CK huyết thanh. Do atorvastatin gắn mạnh với protein huyết tương, lọc máu không được dự kiến sẽ làm tăng mạnh tốc độ thanh thải của atorvastatin.

### ***Perindopril:***

#### Các triệu chứng:

Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế enzyme chuyển có thể bao gồm hạ huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, tăng thông khí, nhịp nhanh, đánh trống ngực, nhịp chậm, chóng mặt, lo lắng và ho.



#### Điều trị:

Điều trị được khuyến cáo khi quá liều là truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/mL (0,9%). Nếu có hạ huyết áp, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế sốc (shock position). Nếu có thể, điều trị bằng truyền angiotensin II và/hoặc có thể cân nhắc truyền tĩnh mạch các catecholamin. Perindopril có thể được loại bỏ ra khỏi tuần hoàn chung bằng cách lọc máu. Sử dụng máy tạo nhịp được chỉ định trong trường hợp nhịp tim chậm kháng trị. Các dấu hiệu sinh tồn, điện giải huyết thanh và nồng độ creatinin nên được theo dõi liên tục.

#### ***Amlodipin:***

Ở người, kinh nghiệm quá liều còn hạn chế.

#### Triệu chứng:

Các dữ liệu sẵn có cho thấy quá liều với lượng lớn có thể dẫn đến dẫn mạch ngoại vi quá mức và có thể gây nhịp nhanh phản xạ. Hạ huyết áp toàn thân đáng kể và có thể kéo dài bao gồm cả sốc dẫn đến tử vong đã được ghi nhận.

#### Điều trị:

Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều amlodipin cần hồi sức tim mạch tích cực bao gồm theo dõi thường xuyên các chức năng tim mạch và hô hấp, các biến đổi bất thường và chú ý đến thể tích tuần hoàn và lượng nước tiểu đào thải. Thuốc co mạch có thể giúp phục hồi trương lực mạch máu và huyết áp với điều kiện không có chống chỉ định sử dụng. Truyền tĩnh mạch calci gluconat có thể có hiệu quả trong việc đảo ngược tác dụng của các thuốc chẹn kênh calci. Rửa dạ dày có thể có ích trong một số trường hợp. Trên người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng than hoạt 2 giờ sau khi uống amlodipin 10 mg cho thấy làm giảm tỷ lệ hấp thu của amlodipin. Do amlodipin gắn mạnh với protein huyết tương, lọc máu đường như không có hiệu quả.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm dược lý điều trị:** Các thuốc làm biến đổi lipid, thuốc ức chế HMG CoA reductase, các dạng kết hợp khác, **Mã ATC:** C10BX

#### Cơ chế tác dụng:

##### ***Atorvastatin***

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh, chọn lọc HMG-CoA reductase, enzym với tỷ lệ hạn chế có vai trò chuyển 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A thành mevalonat, tiền chất của các sterol, bao gồm cả cholesterol. Các triglycerid và cholesterol tại gan được liên hợp thành các lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được giải phóng vào huyết tương để vận chuyển đến các mô ngoại biên. Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được tạo thành từ VLDL và được chuyển hóa chủ yếu thông qua các thụ thể có ái lực cao với LDL (LDL thụ thể).

##### ***Perindopril***

Perindopril là một chất ức chế enzyme chuyển angiotensin I thành angiotensin II (Angiotensin Converting Enzyme ACE). Men chuyển, hoặc kinase, là một peptidase ngoại sinh cho phép chuyển angiotensin I thành chất gây co mạch angiotensin II cũng như gây giáng hóa chất dẫn mạch bradykinin thành heptapeptid không có hoạt tính. Ức chế enzyme chuyển làm giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương (bằng cách ức chế quá trình hồi tác âm giải phóng renin) và làm giảm bài tiết aldosteron. Do men chuyển angiotensin gây bất hoạt bradykinin, ức chế enzyme chuyển cũng làm tăng hoạt tính hệ kallikrein-kinin trong tuần hoàn và tại chỗ (và do đó cũng hoạt hóa hệ prostaglandin). Có thể cơ chế này dẫn đến tác dụng hạ huyết áp của các chất ức chế enzyme chuyển và một phần gây ra tác dụng phụ của các thuốc này (như ho).

Perindopril tác động thông qua chất chuyển hóa có hoạt tính là perindoprilat. Các chất chuyển hóa khác cho thấy không có tác dụng ức chế enzyme chuyển angiotensin *in vitro*.

### **Amlodipin**

Amlodipin là một chất ức chế dòng ion calci thuộc nhóm dihydropyridin (chẹn kênh chậm hoặc đối kháng với ion calci) và ức chế dòng ion calci qua màng vào cơ trơn tim và mạch máu.

#### Tác dụng dược lực học:

##### **Atorvastatin**

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol huyết tương và lipoprotein huyết thanh bằng cách ức chế HMG-CoA reductase và quá trình sinh tổng hợp cholesterol tại gan và làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan để làm tăng hấp thu và chuyển hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm hình thành LDL và số lượng các tiểu phân LDL. Atorvastatin gây tăng mạnh và làm bền vững hoạt tính của thụ thể LDL kết hợp với thay đổi có hiệu quả lượng tiểu phân LDL trong tuần hoàn. Atorvastatin có tác dụng làm giảm LDL-C ở bệnh nhân có tăng cholesterol máu gia đình dạng đồng hợp tử, nhóm bệnh nhân này thường không đáp ứng với các thuốc hạ lipid máu.

##### **Perindopril**

#### *Tăng huyết áp:*

Perindopril có tác dụng với tăng huyết áp ở tất cả các mức độ: nhẹ, trung bình, nặng; giảm cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương cả khi nằm và ở tư thế đứng đã được ghi nhận.

Perindopril làm giảm sức cản mạch ngoại vi, dẫn đến hạ huyết áp. Kết quả lưu lượng máu ngoại vi tăng lên mà không ảnh hưởng đến nhịp tim.

Lưu lượng máu qua thận tăng theo quy luật, trong khi tốc độ lọc cầu thận thường không thay đổi.

#### *Suy tim:*

Perindopril làm giảm hoạt động của tim bằng cách giảm tiền gánh và hậu gánh.

##### **Amlodipin**

Cơ chế tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin là do tác dụng giãn trực tiếp cơ trơn thành mạch. Cơ chế giảm đau thắt ngực chính xác của amlodipin chưa được xác định đầy đủ nhưng amlodipin làm giảm tổng gánh nặng thiếu máu cục bộ theo hai cơ chế dưới đây:

1) Amlodipin làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên và do đó làm giảm toàn bộ lực cản ngoại biên (hậu gánh). Do tần số tim vẫn ổn định, hậu gánh giảm làm giảm tiêu thụ năng lượng cơ tim và nhu cầu oxy của cơ tim.

2) Cơ chế tác dụng của amlodipin cũng có thể bao gồm giãn các động mạch vành chính và các động mạch vành, cả ở vùng bình thường và vùng thiếu máu. Giãn động mạch vành tăng cung cấp oxy cho cơ tim ở bệnh nhân bị co thắt động mạch vành (đau thắt ngực thay đổi hay đau thắt ngực Prinzmetal).

#### Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn:

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

##### **Atorvastatin**

Atorvastatin đã cho thấy việc làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoprotein B (34% - 50%), và triglycerid (14% - 33%) trong khi làm tăng biến đổi HDL-C và apolipoprotein A1 trong một nghiên cứu đáp ứng liều. Kết quả này cũng tương tự ở bệnh nhân có tăng cholesterol máu di truyền dạng dị hợp tử, tăng cholesterol máu không có yếu tố gia đình và tăng lipid máu hỗn hợp, bao gồm cả bệnh nhân bị đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apolipoprotein B đã được chứng minh làm giảm nguy cơ các biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch.

### *Tăng cholesterol máu gia đình dạng đồng hợp thể*

Trong một nghiên cứu đa trung tâm 8 tuần nhãn mở với giai đoạn mở rộng có thời gian biến động, 335 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong đó 89 bệnh nhân được xác định có tăng cholesterol máu gia đình dạng đồng hợp tử. Từ 89 bệnh nhân này, phần trăm giảm trung bình LDL-C vào khoảng 20%. Atorvastatin được dùng với liều lên đến 80 mg/ngày.

### *Dự phòng bệnh tim mạch*

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) là một thử nghiệm lâm sàng quốc tế được phân nhóm ngẫu nhiên với thiết kế giai thừa 2x2. Mục đích của ASCOT là so sánh tác dụng của 2 phác đồ điều trị cao huyết áp trên 19257 bệnh nhân (nhóm hạ huyết áp-ASCOT-BPLA) và tác dụng của việc bổ sung atorvastatin 10 mg, so với nhóm dùng giả dược trên 10305 bệnh nhân (nhóm hạ lipid – ASCOT-LLA) về các biến cố mạch vành gây tử vong và không gây tử vong.

Các tác dụng này của atorvastatin trên các biến cố mạch vành gây tử vong và không gây tử vong được đánh giá trên bệnh nhân tăng huyết áp từ 40-79 tuổi không có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc điều trị đau thắt ngực và có nồng độ cholesterol toàn phần  $\leq 6,5$  mmol/L (251 mg/dL). Tất cả các bệnh nhân này có ít nhất 3 yếu tố nguy cơ tim mạch đã được xác định trước: giới tính nam,  $\geq 55$  tuổi, hút thuốc, đái tháo đường, tiền sử bệnh mạch vành khoảng độ 1, cholesterol toàn phần: HDL C  $> 6$ , bệnh mạch ngoại vi, phì đại tâm thất trái, có tai biến mạch máu não trước đó, điện tâm đồ đặc hiệu bất thường, protein niệu/albumin niệu.

Bệnh nhân được điều trị hạ huyết áp bằng amlodipin hoặc atenolol. Để đạt được mục đích kiểm soát huyết áp ( $< 140/90$  mmHg ở bệnh nhân không bị đái tháo đường,  $< 130/80$  mmHg ở bệnh nhân đái tháo đường), perindopril có thể được thêm vào nhóm dùng amlodipin và bendroflumethiazid thêm vào nhóm dùng atenolol.

Bệnh nhân được điều trị hạ huyết áp (phác đồ nền dùng amlodipin hoặc atenolol) kết hợp với atorvastatin 10 mg/ngày (n=5168) hoặc placebo (n=5137).

Kết hợp atorvastatin và amlodipin làm giảm có ý nghĩa tiêu chí đánh giá chính về các biến cố mạch vành gây tử vong và nhồi máu cơ tim không gây tử vong là 53% (khoảng tin cậy 95% [0,31; 0,69],  $p < 0,0001$ ) so với nhóm dùng placebo + amlodipin và 39% (khoảng tin cậy 95% [0,08; 0,59],  $p < 0,016$ ) so với nhóm dùng atorvastatin + atenolol.

Trong một dưới nhóm bệnh nhân từ ASCOT-LLA được xác định trong phân tích hậu kiểm được điều trị đồng thời bằng atorvastatin, perindopril và amlodipin (n=1814), các biến cố mạch vành gây tử vong và nhồi máu cơ tim không gây tử vong giảm 38% (khoảng tin cậy 95% [0,36; 1,08]) so với nhóm dùng atorvastatin, atenolol và bendroflumethiazid (n=1978). Cũng có sự giảm có ý nghĩa 24% tổng các biến cố và biến cố tim mạch (khoảng tin cậy 95% [0,59; 0,97]), giảm 31% tổng các biến cố mạch vành (khoảng tin cậy 95% [0,48; 1,00]) và giảm có ý nghĩa 50% đột quy gây tử vong và không gây tử vong (khoảng tin cậy 95% [0,29; 0,86]), 39% đối với nhồi máu cơ tim không gây tử vong, biến cố mạch vành gây tử vong và phẫu thuật thông mạch vành (khoảng tin cậy 95% [0,38; 0,97]) và 42% tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quy (khoảng tin cậy 95% [0,40; 0,85]).

### ***Perindopril***

#### *Tăng huyết áp:*

Tác dụng hạ huyết áp đạt được tối đa sau 4-6 giờ dùng liều đơn và được duy trì sau ít nhất 24 giờ: tác dụng đầy bằng khoảng 87 – 100% tác dụng đỉnh.

Hạ huyết áp xuất hiện nhanh, Trên các bệnh nhân có đáp ứng, huyết áp trở về bình thường trong vòng 1 tháng và được duy trì mà không xuất hiện miễn dịch nhanh.

Ngừng điều trị không dẫn đến tác dụng dội ngược.

Perindopril làm giảm phì đại tâm thất trái.

Trên người, perindopril đã được chứng minh có đặc tính giãn mạch. Điều này giúp cải thiện độ đàn hồi của các động mạch lớn và giảm tỷ lệ kích thích trung tâm và lòng mạch của các động mạch nhỏ.

Điều trị bổ sung thuốc lợi tiểu thiazid có tác dụng hiệp đồng. Kết hợp một thuốc ức chế enzyme chuyển và một thiazid cũng làm giảm nguy cơ hạ kali máu gây ra khi điều trị bằng các thuốc lợi tiểu.

### *Bệnh nhân có bệnh mạch vành ổn định:*

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

12218 bệnh nhân trên 18 tuổi được phân nhóm ngẫu nhiên dùng 8 mg perindopril tert-butylamin (tương ứng với 10 mg perindopril arginin) (n=6110) hoặc placebo (n=6108).

Quần thể nghiên cứu có bệnh mạch vành nhưng không có các dấu hiệu lâm sàng của suy tim. 90% tổng số bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trước đó và/hoặc có tái thông mạch vành trước đó. Hầu hết bệnh nhân được dùng thuốc nghiên cứu hàng đầu trong điều trị thông thường bao gồm thuốc ức chế tiểu cầu, thuốc hạ lipid máu và thuốc chẹn beta.

Tiêu chí đánh giá hiệu quả chính bao gồm tỷ lệ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và/hoặc ngừng tim được hồi sức thành công. Điều trị bằng 8 mg perindopril tert-butylamin (tương đương với 10 mg perindopril arginin) một lần mỗi ngày làm giảm tuyệt đối có ý nghĩa tiêu chí đánh giá chính 1,9% (giảm nguy cơ tương đối 20%, khoảng tin cậy 95% [9,4; 28,6] – p<0,001).

Ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và/hoặc tái thông mạch, giảm tuyệt đối 2,3% tương ứng với RRR 22,4% (khoảng tin cậy 95% [12,0; 31,6] – p<0,001) về tiêu chí đánh giá chính được ghi nhận so với nhóm dùng placebo.

### *Cơ chế khác: phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)*

Hai thử nghiệm lâm sàng lớn phân nhóm ngẫu nhiên, có đối chứng (ONTARGET (sử dụng Telmisartan đơn độc và kết hợp với thử nghiệm đánh giá tiêu chí tổng thể của Ramipril) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) đã được thực hiện sử dụng kết hợp một thuốc ức chế enzyme chuyển với một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não, hoặc bị đái tháo đường typ 2 kèm theo tổn thương cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và có bệnh thận do đái tháo đường.

Các nghiên cứu này cho thấy sự kết hợp này không có lợi ích đáng kể trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi làm tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Do đặc tính tương tự về mặt dược lực học, các kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế enzyme chuyển khác và các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

Do đó, không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzyme chuyển và các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Thử nghiệm lâm sàng với Aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 sử dụng các tiêu chí đánh giá về bệnh thận và bệnh tim mạch) là một nghiên cứu được thiết kế để đánh giá hiệu quả khi bổ sung aliskiren vào phác đồ điều trị chuẩn bằng một thuốc ức chế enzyme chuyển hoặc một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu đã kết thúc sớm do làm tăng nguy cơ các phản ứng bất lợi. Tử vong do bệnh tim mạch và đột quy xảy ra nhiều hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng placebo và các biến cố bất lợi, các biến cố bất lợi nghiêm trọng được quan tâm (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được ghi nhận xảy ra nhiều hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng placebo.

### *Amlodipin:*

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, liều 1 lần/ngày làm giảm có ý nghĩa lâm sàng huyết áp cả ở tư thế đứng và nằm trong khoảng thời gian 24 giờ. Do tác dụng khởi phát chậm, hạ huyết áp cấp tính không phải là một đặc tính khi dùng amlodipin.

Ở bệnh nhân đau thắt ngực, sử dụng amlodipin 1 lần/ngày làm tăng thời gian gắng sức, thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn đau thắt ngực và thời gian làm giảm 1 mm đoạn ST chênh xuống và làm giảm cả tần suất cơn đau thắt ngực cũng như lượng viên nén glyceryl trinitrat phải sử dụng.

Amlodipin không có liên quan đến bất cứ tác dụng phụ nào trên chuyển hóa hoặc thay đổi nồng độ lipid trong huyết tương và thích hợp khi sử dụng cho bệnh nhân bị hen phế quản, đái tháo đường và gút.

### Sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị bệnh mạch vành (CAD)

Hiệu quả của amlodipin trong dự phòng các biến cố lâm sàng ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng độc lập, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng placebo trên 1997 bệnh nhân; so sánh amlodipin với enalapril về hạn chế xuất hiện huyết khối (CAMELOT). Trong số các bệnh nhân này, 663 bệnh nhân được điều trị bằng amlodipin 5-10 mg, 673 bệnh nhân được điều trị bằng enalapril 10-20 mg và 655 bệnh nhân dùng placebo, kết hợp với điều trị chuẩn bằng các statin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và aspirin trong 2 năm. Các kết quả đánh giá hiệu quả chính được trình bày trong bảng dưới đây. Các kết quả cho thấy điều trị bằng amlodipin làm giảm tỷ lệ nhập viện do đau thắt ngực và phẫu thuật tái thông mạch vành ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành.

### Tỷ lệ các kết quả lâm sàng có ý nghĩa của thử nghiệm CAMELOT

Kết quả	Tỷ lệ các biến cố tim mạch, Số lượng (%)			Amlopidin so với placebo	
	Amlopidin	Placebo	Enalapril	Tỷ suất ngẫu nhiên (khoảng tin cậy 95%)	Giá trị P
<b>Tiêu chí đánh giá chính</b>					
Biến cố bất lợi trên tim mạch	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Các yếu tố thành phần</b>					
Tái thông mạch vành	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Nhập viện do đau thắt ngực	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nhồi máu cơ tim (MI) không gây 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 do tim mạch	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Nhập viện do CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Ngừng tim đã được hồi sức	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Bệnh mạch ngoại vi mới khởi phát	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Viết tắt: CHF = suy tim sung huyết; CI = khoảng tin cậy; MI = nhồi máu cơ tim; TIA = cơn thiếu máu hoại tử thoáng qua.

### Sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy tim

Các nghiên cứu huyết động và các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân suy tim độ II-IV theo phân loại NYHA đã cho thấy amlodipin không làm xấu đi tình trạng lâm sàng được xác định bằng khả năng chịu đựng gắng sức, phân suất tống máu tâm thất trái và triệu chứng lâm sàng.

Một nghiên cứu có đối chứng placebo (PRAISE) được thiết kế để đánh giá bệnh nhân suy tim độ III-IV theo phân loại NYHA dùng digoxin, các thuốc lợi tiểu và các thuốc ức chế enzyme chuyển cho thấy amlodipin không làm tăng nguy cơ tử vong hoặc tỷ lệ tử vong kết hợp với tỷ lệ mắc suy tim.

Trong một nghiên cứu theo dõi, dài hạn, có đối chứng placebo (PRAISE-2) với amlodipin trên bệnh nhân suy tim độ III và IV theo phân loại NYHA không có các triệu chứng lâm sàng hoặc không có biểu hiện bệnh lý thiếu máu cục bộ, dùng liều ổn định các thuốc ức chế enzyme chuyển, digitalis và

các thuốc lợi tiểu, amlodipin không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong gộp do các bệnh tim mạch. Cũng trong quần thể này, amlodipin liên quan đến việc tăng số lượng các báo cáo phù phổi.

#### *Thử nghiệm điều trị dự phòng cơn đau tim (ALLHAT)*

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi về tỷ lệ mắc-tỷ lệ tử vong được gọi là thử nghiệm điều trị hạ huyết áp và hạ lipid máu để dự phòng cơn đau tim (ALLHAT) được thực hiện để so sánh các phương pháp điều trị thuốc mới hơn: amlodipin 2,5-10 mg/ngày (chẹn kênh calci) hoặc lisinopril 10-40 mg/ngày (ức chế enzyme chuyển) là các liệu pháp điều trị đầu tay cùng với các thuốc lợi tiểu thiazid, chlorthalidon 12,5-25 mg/ngày trong tăng huyết áp nhẹ đến trung bình.”

Tổng số 33357 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 tuổi trở lên được phân nhóm ngẫu nhiên và theo dõi trung bình 4,9 năm. Các bệnh nhân này có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành, bao gồm: đã bị nhồi máu cơ tim hoặc đột quy trước đó (> 6 tháng trước khi tham gia vào nghiên cứu) hoặc đã có tiền sử các bệnh tim mạch xơ vữa khác (tổng số 51,5%), đái tháo đường typ 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), phì đại tâm thất trái được chẩn đoán bằng điện tâm đồ hoặc siêu âm tim (20,9%), hiện đang hút thuốc (21,9%).

Tiêu chí đánh giá chính là tiêu chí gộp biến cố bệnh mạch vành gây tử vong hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tiêu chí đánh giá chính giữa điều trị bằng amlodipin và điều trị bằng chlorthalidon: RR 0,98 khoảng tin cậy 95% (0,90-1,07) p=0,65. Trong số các tiêu chí đánh giá phụ, tỷ lệ suy tim (một phần trong tiêu chí đánh giá tim mạch kết hợp) tăng cao có ý nghĩa trong nhóm dùng amlodipin so với nhóm dùng chlorthalidon (10,2% so với 7,7%, RR 1,38, khoảng tin cậy 95% [1,25-1,52] p<0,001). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân giữa nhóm dùng amlodipin và nhóm dùng chlorthalidon (RR 0,96 khoảng tin cậy 95% [0,89-1,02] p=0,20).

#### Quần thể bệnh nhi

Không có các dữ liệu về sử dụng Triveram cho trẻ em.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Trong một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc trên người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời atorvastatin 40 mg, perindopril arginin 10 mg và amlodipin 10 mg làm giảm 23% diện tích dưới đường cong của atorvastatin, điều này không có ý nghĩa trên lâm sàng. Nồng độ tối đa của perindopril tăng lên 19%, nhưng dược động học của perindoprilat, chất chuyển hóa có hoạt tính lại không bị ảnh hưởng. Tỷ lệ và mức độ hấp thu của amlodipin khi dùng đồng thời với atorvastatin và perindopril khác biệt không có ý nghĩa so với tỷ lệ và mức độ hấp thu của amlodipin khi dùng đơn độc.

#### ***Atorvastatin:***

##### Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh sau khi uống; nồng độ tối đa trong huyết tương (Cmax) đạt được trong vòng 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tỷ lệ với liều atorvastatin. Sau khi uống, viên nén bao phim atorvastatin có sinh khả dụng từ 95% đến 99% so với dạng dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 12% và tác dụng ức chế HMG-CoA reductase có trong tuần hoàn khoảng 30%. Tỷ lệ này thấp do thuốc thanh thải qua niêm mạc tiêu hóa và/hoặc chuyển hóa bước một qua gan trước khi vào tuần hoàn.

##### Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381 l. Atorvastatin gắn  $\geq 98\%$  với protein huyết tương.

##### Chuyển hóa sinh học

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 thành dẫn chất ortho- và parahydroxyl và nhiều sản phẩm oxy hóa beta. Ngoài các con đường khác, các sản phẩm này sau đó tiếp tục được chuyển hóa dưới dạng liên hợp glucuronid. In vitro, tác dụng ức chế HMG-CoA reductase của các

chất chuyển hóa ortho- và parahydroxyl tương tự với atorvastatin. Khoảng 70% tác dụng ức chế HMG-CoA reductase trong tuần hoàn là do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

#### Thải trừ

Atorvastatin được thải trừ chủ yếu qua mật sau khi được chuyển hóa ở gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, atorvastatin hầu như không trải qua quá trình tái hấp thu gan ruột. Thời gian bán thải thải trừ trung bình trong huyết tương của atorvastatin trên người vào khoảng 14 giờ. Nửa đời của thời gian tác dụng ức chế HMG-CoA reductase vào khoảng 20 đến 30 giờ do sự phân bố của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

#### Quần thể đặc biệt

*Người cao tuổi:* Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc trong huyết tương ở người cao tuổi khỏe mạnh cao hơn ở người trẻ trong khi tác dụng hạ lipid máu tương tự đã được ghi nhận ở quần thể bệnh nhân ít tuổi hơn.

*Giới tính:* Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc ở phụ nữ khác với ở nam giới (Nồng độ thuốc tối đa ở phụ nữ cao hơn khoảng 20% và diện tích dưới đường cong thấp hơn khoảng 10%). Sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, dẫn đến không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về tác dụng hạ lipid máu giữa phụ nữ và nam giới.

*Suy giảm chức năng thận:* Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc tác dụng hạ lipid máu của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc.

*Suy gan:* Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính tăng lên đáng kể (khoảng 16 lần C<sub>max</sub> và 11 lần AUC) ở bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính do rượu (Child-Pugh B).

*SLOC1B1 đa hình:* Các chất ức chế HMG-CoA reductase bao gồm cả atorvastatin được hấp thu tại gan với sự tham gia của chất vận chuyển OATP1B1. Ở bệnh nhân có SLCO1B1 đa hình, tăng nguy cơ phơi nhiễm với atorvastatin có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân (xem mục 4.4). Đa hình gen mã hóa OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) làm tăng diện tích dưới đường cong của atorvastatin 2,4 lần so với bệnh nhân không có genotyp này biến đổi (c.521TT). Suy giảm di truyền về khả năng hấp thu atorvastatin tại gan có thể xảy ra ở các bệnh nhân này. Kết quả của sự suy giảm này hiện chưa được biết rõ.

#### ***Perindopril:***

##### Hấp thu

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

##### Chuyển hóa sinh học

Perindopril là một tiền thuốc. 27% liều dùng perindopril vào máu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính perindoprilat. Cùng với perindoprilat có hoạt tính, perindopril còn tạo thành 5 chất chuyển hóa không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của perindoprilat đạt được trong vòng 3 đến 4 giờ.

Do sinh khả dụng, thức ăn khi ăn làm quá trình chuyển hóa thành perindoprilat, nên uống perindopril một lần trong ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

##### Tuyến tính

Đã chứng minh được có mối tương quan tuyến tính giữa liều perindopril với nồng độ thuốc trong huyết tương.

##### Phân bố

Thể tích phân bố của perindoprilat không gắn với protein huyết tương khoảng 0,2 L/kg. Perindoprilat gắn với protein huyết tương khoảng 20%, chủ yếu với men chuyển angiotensin, nhưng phụ thuộc vào nồng độ thuốc.

##### Thải trừ

Perindoprilat được thải trừ qua nước tiểu và thời gian bán thải pha cuối của phần không gắn với protein huyết tương là khoảng 17 giờ, dẫn đến đạt được trạng thái ổn định trong vòng 4 ngày.

#### Quần thể đặc biệt

*Người cao tuổi:* Tốc độ thải trừ của perindoprilat giảm ở người cao tuổi, và cũng giảm ở bệnh nhân suy gan và thận.

*Bệnh nhân có suy giảm chức năng thận:* Cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân phụ thuộc vào mức độ suy giảm chức năng thận (thanh thải creatinin).

Thanh thải của perindoprilat qua lọc máu là 70 mL/phút.

*Trên bệnh nhân suy gan:* Động học của perindopril bị thay đổi ở bệnh nhân suy gan: thanh thải gan của phân tử mẹ bị giảm một nửa. Tuy nhiên, lượng perindoprilat hình thành không bị giảm và do đó không cần hiệu chỉnh liều (xem mục 4.2 và 4.4).

#### ***Amlodipin:***

##### Hấp thu

Sau khi uống ở liều điều trị, amlodipin được hấp thu tốt với nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong 6-12 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối được ước tính nằm trong khoảng 64 đến 80%. Sinh khả dụng của amlodipin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

##### Phân bố

Thể tích phân bố của thuốc khoảng 21 L/kg. Các nghiên cứu in vitro cho thấy khoảng 97,5% amlodipin lưu hành trong tuần hoàn gắn với protein huyết tương.

##### Chuyển hóa sinh học và thải trừ

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

#### Quần thể đặc biệt

*Bệnh nhân suy giảm chức năng gan:* Các dữ liệu lâm sàng còn rất hạn chế về sử dụng amlodipin cho bệnh nhân suy gan. Bệnh nhân suy gan có thanh thải amlodipin giảm dẫn đến kéo dài thời gian bán thải và diện tích dưới đường cong của thuốc tăng khoảng 40-60%.

*Người cao tuổi:* Thời gian đạt nồng độ đỉnh của amlodipin ở người cao tuổi tương tự như ở người trẻ. Thanh thải amlodipin có xu hướng giảm dẫn đến làm tăng diện tích dưới đường cong và thời gian bán thải ở người cao tuổi. Tăng diện tích dưới đường cong và thời gian bán thải ở bệnh nhân suy tim sung huyết đã được dự kiến cho nhóm tuổi bệnh nhân nghiên cứu.

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp chứa 30 viên nén bao phim.

#### **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Dưới 30°C.

#### **HẠN DÙNG**

2 năm

#### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

Tiêu chuẩn cơ sở



**CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH THUỐC**

**Les Laboratoires Servier**

50, Rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
France/ Pháp

**NHÀ SẢN XUẤT**

**Les Laboratoires Servier Industries**

905, Route de Saran  
45520 Gidy  
France/ Pháp  
Website: [www.servier.vn](http://www.servier.vn)