

BOX FORMAT 042#01

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 20/2/2017

CMYK DIRECTS / SPOT COLOURS

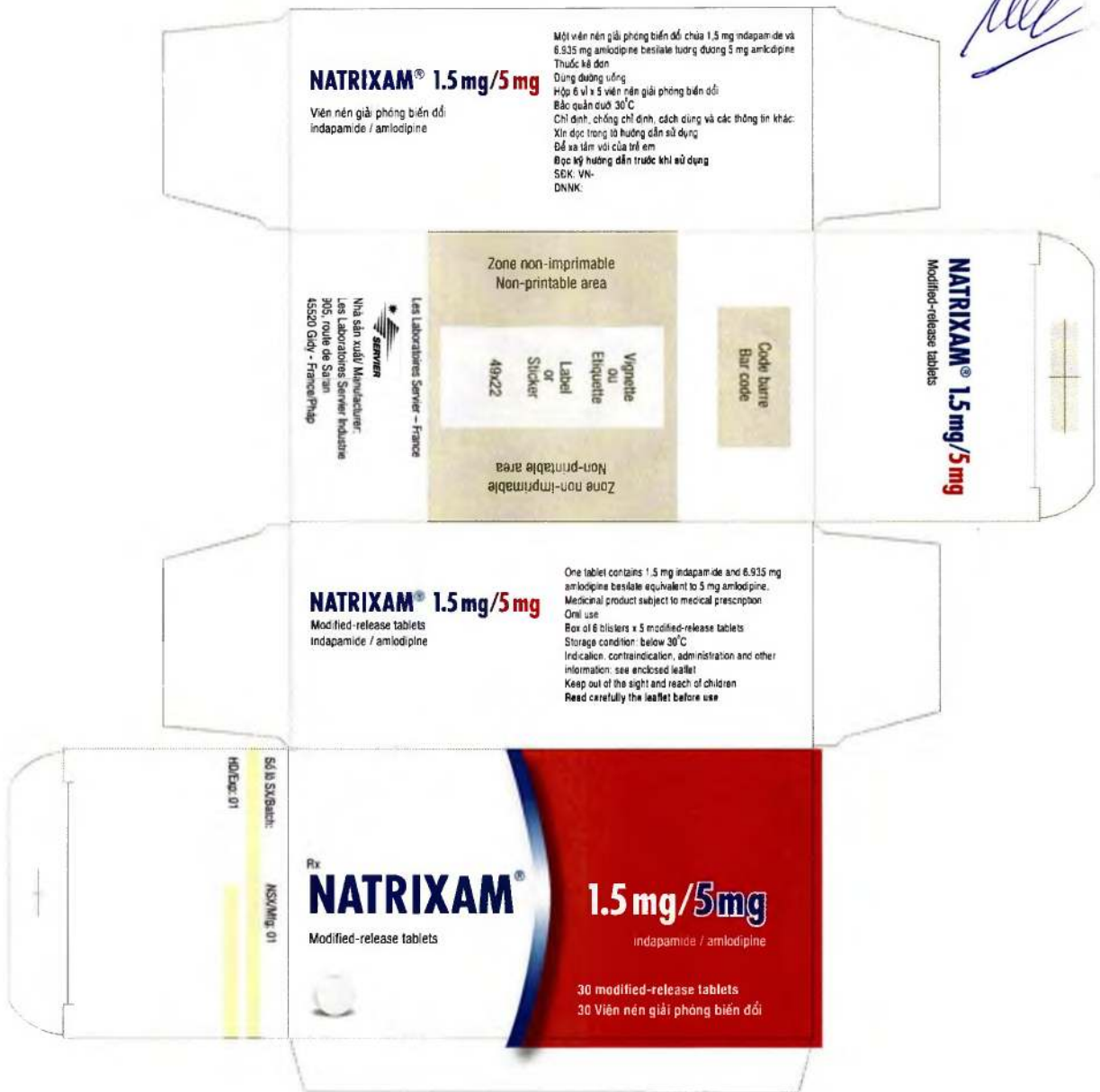
			
NOR 100% + trames	MAGENTA 100% + trames	JAUNE 100% + trames	PMS 293 C

ILLUSTRATOR

64x50x115	SI ĐTC (88)
Création: 17/08/2015	NATRIXAM 1.5/5 MG
Version: 4391_01.01	Viet Nam



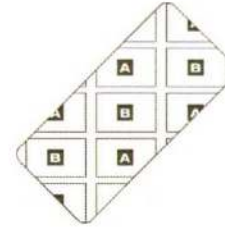
All



LES LABORATOIRES SERVIER
50, Rue Carnot
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

ALU FORMAT 02#00

TROPICALISÉ 60 X 108



LES LABORATOIRES SERVIER
50, Rue Carnot
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

A 18 mm x 28 mm

NATRIXAM® 1.5 mg/5 mg
Viên nén giải phóng biến đổi
indapamide 1.5mg /amlodipine
(dưới dạng amlodipine besilate) 5mg
Số lô SX/Batch;
NSX/MFG ; HD/EXP

NATRIXAM® 1.5 mg/5 mg
Viên nén giải phóng biến đổi
indapamide 1.5mg /amlodipine
(dưới dạng amlodipine besilate) 5mg
Số lô SX/Batch;
NSX/MFG ; HD/EXP

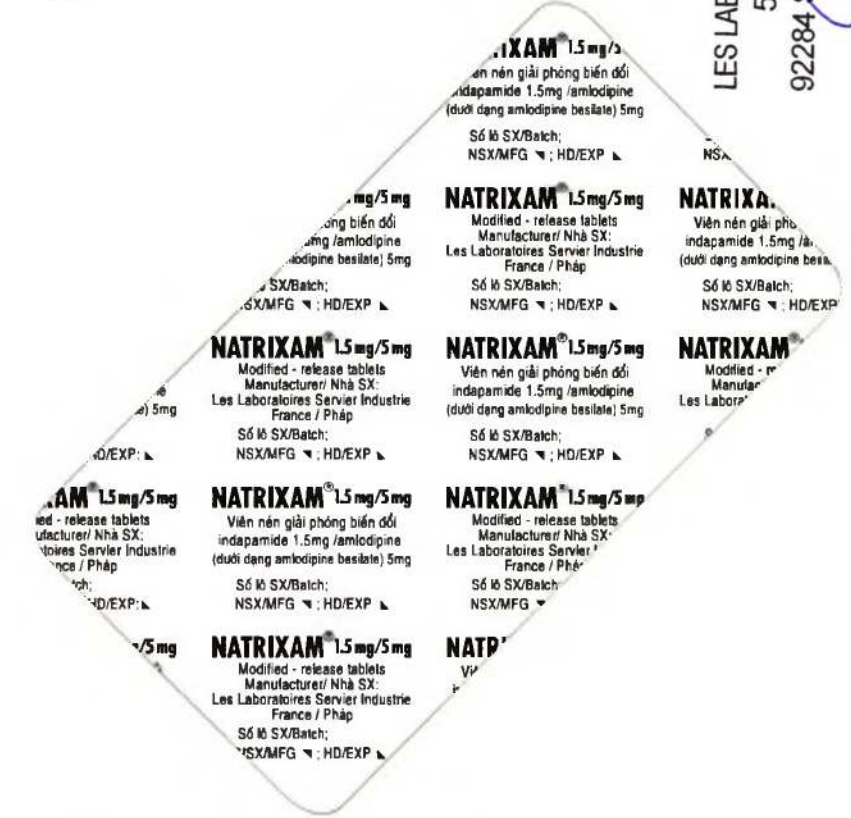
Scale 100%

Scale 200%

B 18 mm x 28 mm

NATRIXAM® 1.5 mg/5 mg
Modified - release tablets
Manufacturer/ Nhà SX:
Les Laboratoires Servier Industrie
France / Pháp
Số lô SX/Batch;
NSX/MFG ; HD/EXP

NATRIXAM® 1.5 mg/5 mg
Modified - release tablets
Manufacturer/ Nhà SX:
Les Laboratoires Servier Industrie
France / Pháp
Số lô SX/Batch;
NSX/MFG ; HD/EXP



TONS DIRECTS / SPOT COLOURS

NOIR

ILLUSTRATOR	
ALU : Format 02	SJ DTC
TROPICALISÉ 60 X 108	(93)
Création 17/08/2015	NATRIXAM 1.5/10MG
Version 4390_03.01	VIET NAM

ĐỌC KỸ ĐƠN HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI DÙNG THUỐC

Rx - Thuốc chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

Để có thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

NATRIXAM 1,5 mg/5 mg

NATRIXAM 1,5 mg/10 mg

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén Natrixam 1,5mg/5mg chứa 1,5 mg indapamid và 6,935 mg amlodipin besilat tương ứng với 5 mg amlodipin.

Mỗi viên nén Natrixam 1,5mg/10mg chứa 1,5 mg indapamid và 13,87 mg amlodipin besilat tương ứng với 10 mg amlodipin.

Tá dược với tác dụng đã được biết: 104,5mg lactose monohydrate.

Tá dược:


Lõi viên nén Natrixam 1,5mg/5mg và 1,5mg/10mg: lactose monohydrate, hypromellose (E464), magiê stearat (E572), povidon (E1201), silica khan dạng keo, calci hydrogen phosphat dihydrat, cellulose vi tinh thể (E460), natri croscarmellose (E468), tinh bột ngô đã được tiền gelatin hóa.


Màng bao phim cho viên nén Natrixam 1,5mg/5mg: glycerol (E422), hypromellose (E464), macrogol 6000, magiê stearat (E572), titan dioxid (E171).

Màng bao phim cho viên nén Natrixam 1,5mg/10mg: glycerol (E422), hypromellose (E464), oxid sắt đỏ (E172), macrogol 6000, magiê stearate (E572), titan dioxid (E171).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén giải phóng biến đổi.

Natrixam 1,5mg/5mg: Màu trắng, hình tròn, bao phim, hai mặt, viên nén giải phóng biến đổi đường kính 9 mm có khắc hình  ở một mặt.

Natrixam 1,5mg/10mg: Màu hồng, hình tròn, bao phim, hai mặt, viên nén giải phóng biến đổi đường kính 9 mm có khắc hình  ở một mặt.

TRÌNH BÀY


Viên nén được đựng trong hộp 30 viên bao gồm: 6 vỉ, mỗi vỉ 5 viên nén giải phóng biến đổi.

TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: các thuốc ức chế kênh calci và các thuốc lợi tiểu, mã ATC: C08GA02

Cơ chế tác dụng

Indapamid là dẫn chất sulphonamid có nhân indol, tác dụng dược lý gần giống với các thuốc lợi tiểu thiazid, có tác dụng ức chế tái hấp thu natri tại giai đoạn pha loãng của vỏ thận. Thuốc làm tăng thải trừ ion natri, clo và làm tăng thải trừ ở mức độ ít hơn đối với kali và magiê, do đó làm tăng bài niệu và có tác dụng hạ huyết áp.

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

Tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin là do hiệu quả làm giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu.

Đặc tính dược lực học

Các nghiên cứu lâm sàng pha II và III sử dụng indapamid đơn trị liệu đã chứng minh tác dụng hạ huyết áp của thuốc kéo dài 24 giờ. Tác dụng này xuất hiện ở những mức liều mà tại đó tác dụng lợi tiểu ở mức độ nhẹ.

Tác dụng chống tăng huyết áp của indapamid liên quan đến việc cải thiện khả năng thích ứng của động mạch và làm giảm sức cản động mạch và toàn bộ sức cản ngoại vi.

Indapamid làm giảm phì đại tâm thất trái.

Thiazid và các thuốc lợi tiểu tương tự có tác dụng điều trị không tăng khi đã vượt quá một mức liều nhất định, trong khi các tác dụng bất lợi tiếp tục tăng lên nếu tăng liều. Không nên tăng liều nếu điều trị không có hiệu quả.

Indapamid cũng đã cho thấy việc điều trị ngắn, trung và dài hạn trên bệnh nhân tăng huyết áp:

- . không ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa lipid: triglycerid, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol;
- . không ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa carbohydrat, thậm chí trên bệnh nhân tăng huyết áp có kèm theo đái tháo đường.

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, dùng một liều amlodipin mỗi ngày làm giảm huyết áp có ý nghĩa trên lâm sàng ở cả tư thế đứng và nằm trong khoảng thời gian 24 giờ. Do tác dụng khởi đầu chậm, amlodipin dùng đường uống không gây hạ huyết áp cấp.

Amlodipin không liên quan đến bất cứ tác dụng bất lợi nào trên chuyển hóa cũng như sự thay đổi lipid trong huyết tương và thích hợp sử dụng cho bệnh nhân bị hen phế quản, đái tháo đường và gút.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Natrixam chưa được nghiên cứu trên tỷ lệ bệnh tật và tử vong.

Trong trường hợp của amlodipin, một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi về tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong được gọi là thử nghiệm điều trị tăng huyết áp và hạ lipid máu để dự phòng các cơn nhồi máu cơ tim (ALLHAT) được thực hiện để so sánh các thuốc điều trị mới hơn: amlodipin liều 2,5-10 mg/ngày (ức chế kênh calci) hoặc lisinopril 10-40 mg/ngày (thuốc ức chế enzymenzym chuyển) là các thuốc điều trị đầu tay so với thuốc lợi tiểu thiazide, clorthalidon 12,5-25 mg/ngày trong tăng huyết áp nhẹ đến trung bình.

Tổng số có 33.357 bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên được phân nhóm ngẫu nhiên và đã được điều trị trung bình 4,9 năm. Bệnh nhân có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành, bao gồm: trước đây đã bị nhồi máu cơ tim hoặc đột quy (> 6 tháng trước khi tham gia nghiên cứu) hoặc đã có tiền sử xơ vữa động mạch khác (tổng số 51,5%), đái tháo đường typ 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), đã được chẩn đoán phì đại tâm thất trái bằng điện tâm đồ hoặc qua siêu âm tim (20,9%), hiện đang hút thuốc lá (21,9%).

Tiêu chí đánh giá chủ yếu là các trường hợp bệnh mạch vành gây tử vong hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong. Sự khác biệt không có ý nghĩa về tiêu chí đánh giá chính giữa nhóm điều trị bằng amlodipin và nhóm điều trị bằng clorthalidon: RR 0,98 khoảng tin cậy 95% (0,90-1,07) p=0,65. Trong số các tiêu chí đánh giá thứ cấp, tỷ lệ suy tim (một biến cố trong tiêu chí đánh giá tim mạch tổng hợp) cao hơn có ý nghĩa trong nhóm dùng amlodipin so với nhóm điều trị bằng clorthalidon (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 trong tử vong do mọi nguyên nhân giữa hai nhóm dùng amlodipin và nhóm dùng clorthalidon. RR 0,96, khoảng tin cậy 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Quần thể bệnh nhi

Hiện chưa có các dữ liệu về việc sử dụng Natrixam trên trẻ em.

TÍNH CHẤT DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sử dụng đồng thời indapamid và amlodipin không làm thay đổi các đặc tính dược động học khi so sánh với dùng các thuốc riêng lẻ.

Indapamid:

Indapamid 1,5 mg được cung cấp dưới dạng liều giải phóng kéo dài dựa trên cốt (matrix) trong đó hoạt chất được phân tán trong chất mang cho phép giải phóng từ từ indapamid.

Hấp thu:

Lượng indapamid giải phóng được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa.

Thức ăn làm tăng nhẹ tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến lượng hoạt chất được hấp thu.

Nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi dùng liều đơn xuất hiện khoảng 12 giờ sau khi uống, liều lặp lại làm giảm sự dao động nồng độ thuốc trong huyết thanh giữa 2 liều. Có sự dao động giữa các cá thể.

Phân bố:

Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của indapamid là 79%.

Thời gian bán thải trong huyết tương từ 14 đến 24 giờ (trung bình 18 giờ).

Trạng thái ổn định đạt được sau 7 ngày.

Dùng liều lặp lại không gây tích lũy thuốc.

Thải trừ:

Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (70% liều) và qua phân (22%) dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Các cá thể có nguy cơ cao:

Các thông số dược động học không thay đổi trên bệnh nhân suy thận.

Amlodipin:

Amlodipin được cung cấp dưới dạng liều giải phóng tức thời.

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

Sau khi uống liều điều trị, amlodipin được hấp thu tốt với nồng độ đỉnh trong máu nằm trong khoảng 6-12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối được ước tính nằm trong khoảng từ 64 đến 80%. Thể tích phân bố nằm trong 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.

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

Chuyển hóa sinh học/Thải trừ

Thời gian bán thải pha cuối của thuốc trong huyết tương vào khoảng 35-50 giờ và phù hợp với liều dùng một lần trong ngày. Amlodipin được chuyển hóa chủ yếu tại gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính với 10% thuốc mẹ và 60% các chất chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu.

Sử dụng trên bệnh nhân suy gan

Hiện các dữ liệu lâm sàng về việc dùng amlodipin trên bệnh nhân suy gan còn rất hạn chế. Bệnh nhân suy gan làm giảm độ thanh thải của amlodipin dẫn đến kéo dài thời gian bán thải và làm tăng AUC khoảng 40-60%.

Sử dụng trên người cao tuổi

Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipin trên bệnh nhân cao tuổi tương tự như trên bệnh nhân trẻ tuổi. Độ thanh thải của amlodipin có xu hướng giảm dẫn đến tăng AUC và thời gian bán thải tăng trên bệnh nhân cao tuổi. Tăng AUC và thời gian bán thải trên bệnh nhân bị suy tim sung huyết đúng như dự kiến trên nhóm tuổi bệnh nhân nghiên cứu.

CHỈ ĐỊNH

Natixam được chỉ định thay thế trong điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân đã dùng indapamid và amlodipin riêng rẽ có cùng hàm lượng.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Uống mỗi lần một viên một lần mỗi ngày, nên dùng vào buổi sáng. Uống viên nén nguyên vẹn với nước, không nhai thuốc.

Dạng phối hợp liều cố định không phù hợp với điều trị ban đầu. Chỉ dùng cho bệnh nhân đã dùng indapamid và amlodipin riêng rẽ có cùng hàm lượng

Nếu cần thiết phải hiệu chỉnh liều, cần chỉnh liều trên từng thành phần bằng cách dùng phối hợp các viên đơn thành phần

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của Natixam trên trẻ em và trẻ vị thành niên chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu.

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30ml/phút), chống chỉ định điều trị bằng Natixam..

Ở bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến trung bình, không cần hiệu chỉnh liều.

Người cao tuổi:

Người cao tuổi có thể được điều trị bằng Natixam tùy theo chức năng thận.

Bệnh nhân suy gan:

Ở bệnh nhân suy gan nặng, chống chỉ định dùng Natrixam.

Liều khuyến cáo của amlodipin chưa được thiết lập ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến trung bình; do đó cần thận trọng khi lựa chọn liều và cần khởi trị với liều ở mức thấp dưới của khoảng liều cho phép.

Cách dùng

Sử dụng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc, với các thuốc sulfonamid khác, với các dẫn chất dihydropyridin hoặc với bất cứ tá dược nào.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30ml/phút)
- Suy gan nặng hoặc bệnh não do gan gây ra.
- Nồng độ kali trong máu thấp
- Phụ nữ đang cho con bú
- Hạ huyết áp nghiêm trọng
- Sốc (bao gồm cả sốc tim)
- Tắc nghẽn đường ra của tâm thất trái (như hẹp động mạch chủ mức độ nặng)
- Suy tim có huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp,

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Cảnh báo đặc biệt

Bệnh não do gan gây ra:

Khi gan bị suy, các thuốc lợi tiểu liên quan tới thiazid có thể gây ra bệnh não do gan, đặc biệt trong trường hợp mất cân bằng điện giải. Do có mặt indapamid, cần ngừng uống Natrixam ngay lập tức nếu tình trạng này xảy ra.

Nhạy cảm ánh sáng:

Đã có báo cáo về phản ứng nhạy cảm ánh sáng do các thiazid và các thuốc lợi tiểu liên quan tới thiazid. Nếu phản ứng nhạy cảm ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, bệnh nhân được khuyến

cáo ngưng điều trị. Nếu việc sử dụng lại thuốc lợi tiểu được cho là cần thiết, bệnh nhân được khuyến cáo bảo vệ những vùng da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc với tia UVA nhân tạo.

Thân trong khi sử dụng

Cơ tăng huyết áp:

Độ an toàn và hiệu quả của amlodipin trên cơ tăng huyết áp chưa được thiết lập.

Cân bằng nước và điện giải:

- Nồng độ natri huyết tương:

Phải kiểm tra thông số này trước khi bắt đầu điều trị, sau đó tiến hành kiểm tra thường kỳ. Tất cả các liệu pháp lợi tiểu đều có thể gây giảm nồng độ natri, đôi khi gây ra các hậu quả nghiêm trọng. Giảm nồng độ natri có thể khởi đầu không có triệu chứng đặc biệt và do đó việc kiểm tra thường xuyên là cần thiết. Kiểm tra cần tiến hành thường xuyên hơn ở người già và bệnh nhân xơ gan.

- Kali huyết tương

Hạ kali máu là nguy cơ chính khi dùng thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và các thuốc lợi tiểu có liên quan tới nhóm thiazide. Cần ngăn ngừa nguy cơ bắt đầu giảm nồng độ kali huyết (<3.4 mmol/l) ở một số nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao như người già, bệnh nhân suy dinh dưỡng, và/hoặc đang uống nhiều thuốc cùng lúc, bệnh nhân xơ gan có phù và cổ trướng, bệnh nhân bị bệnh mạch vành và bệnh nhân suy tim. Trong những trường hợp đó, hạ kali huyết sẽ làm gia tăng độc tính trên tim của digitalis và nguy cơ loạn nhịp tim.

Bệnh nhân có khoảng QT dài cũng có nguy cơ, mặc dù nguyên nhân là bẩm sinh hay do quá trình điều trị. Hạ kali huyết cũng như nhịp tim chậm sẽ là yếu tố thúc đẩy nguy cơ khởi phát loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt là nguy cơ xoắn đỉnh, có thể dẫn đến tử vong.

Trong tất cả các trường hợp trên, cần tiến hành kiểm tra thường xuyên nồng độ kali huyết. Lần đo kali huyết đầu tiên nên tiến hành trong tuần đầu điều trị. Nếu phát hiện nồng độ kali huyết thấp cần điều chỉnh.

- Nồng độ calci huyết tương:

Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và liên quan tới nhóm thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua đường niệu, gây ra sự tăng nhẹ và thoáng qua nồng độ calci máu. Sự tăng đáng kể nồng độ calci có thể liên quan tới chứng tăng năng tuyến cận giáp chưa được chẩn đoán trước đó. Trong trường hợp đó, cần ngưng việc dùng thuốc trước khi kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Glucose máu:

Do có mặt indapamid, kiểm soát nồng độ glucose máu là quan trọng ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt khi nồng độ kali máu thấp.

Suy tim:

Bệnh nhân suy tim cần được điều trị một cách thận trọng. Trong một nghiên cứu dài hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân suy tim nặng (NYHA độ III và độ IV), tình trạng phù phổi xảy ra với tần suất cao hơn trong nhóm điều trị bằng amlodipin so với nhóm chứng. Thuốc chẹn kênh calci bao gồm cả amlodipin cần được sử dụng một cách thận trọng trên bệnh nhân suy tim sung huyết, do các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch và tử vong xảy ra sau đó.

Chức năng thận:

Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid và liên quan đến nhóm thiazid chỉ phát huy đầy đủ hiệu quả khi chức năng thận bình thường hoặc chỉ suy thận nhẹ (nồng độ creatinin huyết tương thấp hơn 25mg/l, nghĩa là 220 $\mu\text{mol/l}$ ở người lớn). Ở người già, giá trị creatinin huyết tương cần được hiệu chỉnh theo độ tuổi, cân nặng và giới tính của bệnh nhân.

Giảm thể tích tuần hoàn, thứ phát sau khi mất nước và natri do dùng thuốc lợi tiểu khi bắt đầu điều trị dẫn đến giảm lọc cầu thận. Điều này gây tăng ure máu và tăng creatinin huyết tương. Sự ảnh hưởng tạm thời này trên chức năng thận không gây biến chứng ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, tuy nhiên có thể gây trầm trọng thêm ở bệnh nhân trước đó bị suy thận.

Amlodipin có thể dùng ở bệnh nhân suy thận ở liều thông thường. Sự thay đổi nồng độ amlodipin huyết tương không tương quan với mức độ suy thận.

Amlodipin không được loại trừ qua lọc máu.

Tác động của dạng kết hợp Natixam vẫn chưa được kiểm tra trên bệnh nhân có suy giảm chức năng thận. Trên bệnh nhân suy thận, liều Natixam cần tuân thủ theo liều của từng thành phần khi dùng đơn lẻ.

Acid uric:

Do có mặt indapamid, nguy cơ mắc bệnh gút có thể gia tăng trên bệnh nhân tăng acid uric máu.

Chức năng gan:

Thời gian bán thải của amlodipin kéo dài và diện tích dưới đường cong cao hơn ở bệnh nhân suy gan; liều khuyến cáo cho đối tượng này vẫn chưa được thiết lập. Do đó amlodipin cần được khởi trị ở liều thấp nhất của khoảng liều và cần thận trọng khi bắt đầu điều trị cũng như khi tăng liều.

Tác động của dạng kết hợp Natrixam vẫn chưa được kiểm tra trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Theo như tác động của từng thành phần indapamid và amlodipin, chống chỉ định dùng Natrixam trên bệnh nhân suy gan nặng, và cần thận trọng ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa.

Người cao tuổi

Người cao tuổi cần được điều trị với Natrixam tùy theo chức năng thận.

Tá dược:

Không nên dùng Natrixam trên bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Liên quan tới indapamid:

Phối hợp không được khuyến cáo:

Lithi:

Sự gia tăng lithi huyết tương với triệu chứng của tình trạng quá liều, tương tự khi áp dụng chế độ ăn không muối (bài tiết lithi qua đường niệu giảm). Tuy nhiên, nếu cần dùng thuốc lợi tiểu, cần kiểm soát chặt chẽ nồng độ lithi huyết tương và cần hiệu chỉnh liều.

Phối hợp cần thận trọng:

Thuốc gây hiện tượng xoắn đỉnh:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (quinidin, hydroquinidin, disopyramid),
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- Một số thuốc chống loạn thần:

Các thuốc nhóm phenothiazin (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), các thuốc nhóm benzamid (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), các thuốc nhóm butyrophenon (droperidol, haloperidol)

Các thuốc khác: bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin đường tĩnh mạch, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, moxifloxacin, vincamin đường tĩnh mạch.

Tăng nguy cơ loạn nhịp thất, đặc biệt là *xoắn đỉnh* (giảm kali huyết là một yếu tố nguy cơ). Cần kiểm soát sự giảm kali huyết và điều chỉnh nếu cần thiết trước khi sử dụng dạng phối hợp này. Kiểm soát về lâm sàng, các chất điện giải trong huyết tương và điện tâm đồ.

Hãy sử dụng các chất không có nguy cơ gây xoắn đĩnh khi đang trong tình trạng hạ kali huyết.

Các thuốc chống viêm phi steroid (N.S.A.I.D) (đường dùng toàn thân) bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid salicylic liều cao ($\geq 3\text{g/ngày}$):

Có khả năng làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của indapamid.

Nguy cơ suy thận cấp ở bệnh nhân mất nước (độ lọc cầu thận giảm). Tiến hành bù nước cho bệnh nhân; kiểm soát chức năng thận khi bắt đầu điều trị.

Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin:

Nguy cơ hạ huyết áp đột ngột và/hoặc suy thận cấp khi điều trị bằng một thuốc ức chế enzym chuyển xuất hiện khi bệnh nhân đang có tình trạng mất natri (đặc biệt ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận).

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, khi việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó có thể gây ra mất natri, cần phải:

- Hoặc dùng thuốc lợi tiểu 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, và bắt đầu dùng lại thuốc lợi tiểu hạ kali nếu cần thiết;
- Hoặc dùng liều khởi đầu thấp thuốc ức chế enzym chuyển và tăng liều dần dần.

Ở bệnh nhân suy tim sung huyết, bắt đầu điều trị với liều rất thấp thuốc ức chế enzym chuyển, có thể sau khi giảm liều thuốc lợi tiểu hạ kali dùng đồng thời.

Nói chung, cần kiểm soát chức năng thận (creatinin huyết tương) trong những tuần đầu tiên bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển.

Các thuốc khác gây hạ kali: amphotericin B (đường tĩnh mạch), gluco- và mineral-corticoid (dùng đường toàn thân), tetracosactid, thuốc nhuận tràng kích thích:

Tăng nguy cơ hạ kali huyết (tác dụng hiệp đồng cộng).

Theo dõi kali huyết tương và điều chỉnh nếu cần thiết. Cần đặc biệt lưu ý trong trường hợp điều trị đồng thời với nhóm digitalis. Sử dụng các thuốc nhuận tràng không kích thích.

Thuốc nhóm digitalis:

Hạ kali huyết dẫn tới các tác dụng độc của nhóm digitalis.

Cần kiểm soát kali huyết tương và điện tâm đồ và, nếu cần thiết, điều chỉnh việc điều trị.

Baclofen:

Tăng hiệu quả chống tăng huyết áp.

Bù nước cho bệnh nhân; kiểm soát chức năng thận khi bắt đầu điều trị.

Allopurinol:

Điều trị đồng thời với indapamid có thể tăng nguy cơ phản ứng mẫn cảm với allopurinol.

*Phối hợp cần cân nhắc:***Thuốc lợi tiểu giữ kali (amilorid, spironolacton, triamteren):**

Trong khi sự phối hợp hợp lý có lợi ở một số bệnh nhân, sự giảm hoặc tăng kali huyết (đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận hoặc đái tháo đường) có thể vẫn xảy ra. Cần kiểm soát nồng độ kali huyết và điện tâm đồ, nếu cần thiết, cần xem xét lại việc điều trị.

Metformin:

Sự gia tăng nguy cơ gây nhiễm acid lactic của metformin do khả năng gây suy thận chức năng liên quan đến lợi tiểu và đặc biệt với thuốc lợi tiểu quai. Không được dùng metformin khi creatinin huyết tương vượt quá 15mg/l (135 μ mol/l) ở nam giới và 12mg/l (110 μ mol/l) ở nữ giới.

Thuốc cản quang chứa iod:

Khi các thuốc lợi tiểu gây mất nước, nguy cơ suy thận cấp tăng lên, đặc biệt khi bệnh nhân sử dụng liều cao thuốc cản quang chứa iod.

Cần bù nước trước khi sử dụng các thuốc chứa iod.

Các thuốc chống trầm cảm tương tự imipramin, thuốc an thần:

Tác dụng chống tăng huyết áp và nguy cơ hạ huyết áp thể đứng đều tăng lên (tác dụng hiệp đồng cộng).

Calci (dạng muối):

Nguy cơ tăng calci huyết do sự giảm bài tiết calci qua nước tiểu.

Ciclosporin, tacrolimus:

Nguy cơ tăng creatinin huyết tương không kèm theo bất cứ thay đổi nào về nồng độ ciclosporin trong tuần hoàn, ngay cả trường hợp bệnh nhân không bị mất nước hay mất natri.

Các thuốc nhóm corticosteroid, tetracosactid (dùng đường toàn thân):

Làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp (giữ nước/natri do các thuốc nhóm corticosteroid).

Liên quan tới amlodipin:

Dantrolen (dạng truyền): Trên động vật, rung thất và trụ tim mạch dẫn đến tử vong đã được ghi nhận liên quan đến tăng kali máu khi kết hợp verapamil và dantrolen truyền tĩnh mạch. Do nguy cơ tăng kali máu, khuyến cáo nên tránh dùng đồng thời thuốc chẹn kênh calci như amlodipin với dantrolen trên bệnh nhân có khả năng tăng thân nhiệt ác tính và trong điều trị tăng thân nhiệt ác tính.

Không khuyến cáo dùng đồng thời amlodipin cùng với bưởi hoặc nước ép bưởi do sinh khả dụng của thuốc có thể tăng ở một số bệnh nhân, dẫn đến tăng tác dụng làm giảm huyết áp.

Các thuốc ức chế CYP3A4:

Sử dụng đồng thời amlodipin với các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP3A4 (các thuốc ức chế protease, các thuốc kháng nấm dẫn chất azol, các macrolid như erythromycin và clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng đáng kể nồng độ amlodipin trong tuần hoàn. Biểu hiện lâm sàng tương ứng với sự thay đổi dược động học này của thuốc có thể rõ hơn ở bệnh nhân cao tuổi. Do đó, có thể cần phải theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều.

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4:

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

Tác động của amlodipin lên những thuốc khác:

Tác dụng giảm huyết áp của amlodipin cộng hưởng với tác động giảm huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc trên lâm sàng, amlodipin không ảnh hưởng đến dược động học của atorvastatin, digoxin, warfarin hoặc ciclosporin.

Simvastatin:

Sử dụng đồng thời amlodipin 10 mg liều lặp lại và 80 mg simvastatin làm tăng 77% nồng độ simvastatin trong tuần hoàn so với khi dùng simvastatin đơn độc. Trên bệnh nhân dùng amlodipin, liều tối đa của simvastatin là 20 mg/ngày.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Dựa trên tác động của từng thành phần trong dạng bào chế kết hợp này trên phụ nữ có thai và cho con bú:

Không khuyến cáo dùng Natrixam trên phụ nữ có thai.

Chống chỉ định dùng Natrixam khi cho con bú.

Có thai

Liên quan tới indapamid

Không có hoặc có rất ít dữ liệu (dưới 300 phụ nữ có thai) về việc sử dụng indapamid trên phụ nữ có thai. Sử dụng kéo dài thiazid trong 3 tháng cuối của thai kỳ có thể làm giảm thể tích huyết tương của người mẹ cũng như giảm lưu lượng máu tử cung – nhau thai, từ đó có thể dẫn tới thiếu máu cung cấp cho bào thai – nhau thai và gây chậm phát triển thai nhi. Ngoài ra, hiếm gặp các báo cáo hạ glucose huyết và giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh sau khi tiếp xúc ngắn hạn với thuốc.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên độc tính sinh sản.

Liên quan tới amlodipin

Dữ liệu về độ an toàn của amlodipin trên phụ nữ có thai chưa được thiết lập.

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

Phụ nữ cho con bú

Liên quan tới indapamid

Hiện không có đủ dữ liệu về sự bài tiết cũng như chuyển hóa indapamid qua sữa mẹ. Indapamid liên quan mật thiết tới các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid, dùng trong khi cho con bú sẽ gây sự giảm tiết sữa hoặc thậm chí là mất sữa. Tình trạng mẫn cảm với các thuốc là dẫn chất sulfonamid và hạ kali huyết có thể xảy ra.

Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ.

Liên quan tới amlodipin

Hiện vẫn chưa xác định được liệu amlodipin có bài tiết qua sữa mẹ hay không.

Khả năng sinh sản

Liên quan tới indapamid

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản cho thấy không có tác động lên khả năng sinh sản của chuột cống cái và chuột cống đực. Không có tác động nào lên khả năng sinh sản của người được dự đoán.

Liên quan tới amlodipin

Sự thay đổi có hồi phục về mặt sinh hóa ở đầu tinh trùng đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chẹn kênh calci. Chưa có đủ các dữ liệu lâm sàng về khả năng ảnh hưởng của amlodipin trên khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu trên chuột cống, đã ghi nhận tác dụng bất lợi trên khả năng sinh sản của chuột cống đực .

TÁC DỤNG ĐỐI VỚI KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Natixam có tác động nhẹ đến trung bình trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

- Mặc dù ít nguy cơ với indapamid nhưng có thể xảy ra những phản ứng khác nhau liên quan đến hạ huyết áp ở một vài bệnh nhân , đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị hoặc khi bệnh nhân sử dụng thêm một thuốc hạ huyết áp khác.

Do đó, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng.

- Amlodipin có thể có ảnh hưởng từ nhẹ đến vừa trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nếu bệnh nhân dùng amlodipin có triệu chứng hoa mắt, đau đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn, khả năng phản ứng có thể bị ảnh hưởng. Khuyến cáo thận trọng đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tổng kết dữ liệu về độ an toàn

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất của indapamid và amlodipin bao gồm buồn ngủ, chóng mặt, nhức đầu, đánh trống ngực, đỏ bừng mặt, đau bụng, buồn nôn, sưng mắt cá chân, phù nề và mệt mỏi.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi:

Các tác dụng bất lợi dưới đây đã được ghi nhận trong quá trình điều trị bằng indapamid và amlodipin theo tần suất như sau: Rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($\leq 1/10,000$); chưa biết rõ (không ước tính được từ các dữ liệu hiện có).

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Indapamide	Amlodipin
Rối loạn trên máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Mất bạch cầu hạt	Rất hiếm gặp	-
	Thiếu máu bất sản	Rất hiếm gặp	-
	Thiếu máu tan huyết	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng dị ứng	-	Rất hiếm gặp -
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ kali huyết	Phổ biến Trong các nghiên cứu lâm sàng, hạ kali huyết (nồng độ kali huyết tương <3,4 mmol/l) đã được quan sát thấy ở 10 % bệnh nhân và < 3,2 mmol/l ở 4 % bệnh nhân sau 4 đến 6 tuần điều trị. Sau 12 tuần điều trị, mức giảm trung bình của kali huyết là 0,23 mmol/l.	-
	Tăng glucose huyết	-	Rất hiếm gặp
	Tăng calci huyết	Rất hiếm gặp	-
	Hạ natri huyết kèm giảm thể tích tuần hoàn*	Chưa biết rõ	-
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	-	Ít gặp

	Thay đổi tâm trạng (bao gồm lo âu)	-	Ít gặp
	Trầm cảm	-	Ít gặp
	Lẫn lộn	-	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Buồn ngủ	-	Phổ biến (đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị)
	Chóng mặt	-	Phổ biến (đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị)
	Đau đầu	Hiếm gặp	Phổ biến (đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị)
	Run	-	Ít gặp
	Rối loạn vị giác	-	Ít gặp
	Ngất	Chưa biết rõ	Ít gặp
	Giảm cảm giác	-	Ít gặp
	Liệt nhẹ	Hiếm gặp	Ít gặp
	Hoa mắt	Hiếm gặp	-
	Tăng trương lực cơ	-	Rất hiếm gặp
	Bệnh lý thần kinh ngoại biên	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn trên mắt	Rối loạn thị giác (bao gồm nhìn đôi)	-	Ít gặp
	Cận thị	Chưa biết rõ	-
	Nhìn mờ	Chưa biết rõ	-
	Suy giảm tầm nhìn	Chưa biết rõ	-
Rối loạn tai và mê đạo	Ù tai	-	Ít gặp

Rối loạn trên tim	Đánh trống ngực	-	Phổ biến
	Nhồi máu cơ tim	-	Rất hiếm gặp
	Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Xoắn đỉnh (nguy cơ tử vong)	Chưa biết rõ	-
Rối loạn mạch	Đò bưng mặt		Phổ biến
	Hạ huyết áp	Rất hiếm gặp	Ít gặp
	Viêm mạch	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	-	Ít gặp
	Viêm mũi	-	Ít gặp
	Ho	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng	-	Phổ biến
	Buồn nôn	Hiếm gặp	Phổ biến
	Nôn	Ít gặp	Ít gặp
	Khó tiêu	-	Ít gặp
	Thay đổi thói quen đi vệ sinh (bao gồm tiêu chảy và táo bón)	-	Ít gặp
	Khô miệng	Hiếm gặp	Ít gặp
	Viêm tụy	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm dạ dày	-	Rất hiếm gặp
	Tăng sản nước	-	Rất hiếm gặp
	Táo bón	Hiếm gặp	Ít gặp

Rối loạn gan mật	Viêm gan	Chưa biết rõ	Rất hiếm gặp
	Vàng da	-	Rất hiếm gặp
	Tăng men gan	Chưa biết rõ	Rất hiếm gặp**
	Rối loạn chức năng gan	Rất hiếm gặp	-
	Có khả năng khởi phát bệnh não do gan trong trường hợp suy gan	Chưa biết rõ	-
Rối loạn da và mô dưới da	Ban sẩn	Phổ biến	-
	Ban xuất huyết	Ít gặp	Ít gặp
	Rụng tóc	-	Ít gặp
	Mất màu da	-	Ít gặp
	Tăng tiết mồ hôi	-	Ít gặp
	Ngứa	-	Ít gặp
	Ban da	-	Ít gặp
	Ngoại ban	-	Ít gặp
	Phù mạch	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Mày đay	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Độc hoại tử biểu bì	Rất hiếm gặp	-
	Hội chứng Steven Johnson	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Hồng ban đa dạng	-	Rất hiếm gặp
	Viêm da tróc vảy	-	Rất hiếm gặp
	Phù Quinck	-	Rất hiếm gặp

	Nhạy cảm ánh sáng	Đã có báo cáo về phản ứng nhạy cảm ánh sáng	Rất hiếm gặp
	Có khả năng bị trầm trọng thêm bệnh lupus ban đỏ hệ thống	Chưa biết rõ	-
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Sưng mắt cá chân	-	Phổ biến
	Đau khớp	-	Ít gặp
	Đau cơ	-	Ít gặp
	Chuột rút cơ	-	Ít gặp
	Đau lưng	-	Ít gặp
Rối loạn thận và nước tiểu	Rối loạn tiểu tiện	-	Ít gặp
	Tiêu đêm	-	Ít gặp
	Tăng tần số đi tiểu	-	Ít gặp
	Suy thận	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương	-	Ít gặp
	Nữ hóa tuyến vú	-	Ít gặp
Rối loạn chung	Phù	-	Phổ biến
	Mệt mỏi	Hiếm gặp	Phổ biến
	Đau ngực	-	Ít gặp
	Suy nhược	-	Ít gặp
	Đau	-	Ít gặp
	Khó chịu	-	Ít gặp
Các thông số	Tăng cân	-	Ít gặp
	Giảm cân	-	Ít gặp

	Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	Chưa biết rõ	-
	Tăng glucose máu và acid uric máu trong quá trình điều trị	Chưa biết rõ Cần cân nhắc rất kỹ sự phù hợp của các thuốc lợi tiểu này ở bệnh nhân mắc bệnh gút hoặc đái tháo đường	-

* chịu trách nhiệm cho sự mất nước và hạ huyết áp tư thế đứng. Sự mất đồng thời ion clo có thể dẫn tới nhiễm toan chuyển hóa bù trừ thứ phát: tần suất và mức độ của tác động này thường nhẹ.

** phần lớn liên quan đến sự tắc nghẽn đường mật

Các ca đặc biệt của hội chứng ngoại tháp đã được báo cáo với amlodipin.

Báo cáo về các phản ứng có hại nghi ngờ:

Báo cáo các phản ứng bất lợi bị nghi ngờ được báo cáo sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Báo cáo này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo bất cứ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào về hệ thống báo cáo quốc gia

QUÁ LIỀU

Không có dữ liệu về sử dụng quá liều Natrixam trên người.

Đối với indapamide:

Triệu chứng

Indapamid không có độc tính ở liều xấp xỉ 40mg, khoảng 27 lần liều điều trị.

Các dấu hiệu ngộ độc cấp tính nổi bật là rối loạn nước/điện giải (hạ natri huyết, hạ kali huyết). Trên lâm sàng, có khả năng buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, chuột rút, chóng mặt, buồn ngủ, lẫn lộn, đa niệu hoặc giảm niệu đến mức bí tiểu (do giảm thể tích tuần hoàn).

Điều trị

Biện pháp ban đầu bao gồm đào thải nhanh các chất đưa vào hệ tiêu hóa bằng cách rửa dạ dày và/hoặc uống than hoạt tính, tiếp theo đó là khôi phục lại sự cân bằng nước/điện giải trở về mức bình thường tại một trung tâm y tế chuyên khoa.

Đối với amlodipin:

Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế.

Triệu chứng

Các dữ liệu hiện có cho thấy quá liều nghiêm trọng có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức và có thể gặp nhịp tim nhanh do phản xạ. Hạ huyết áp toàn thân rõ rệt và có thể kéo dài đến mức sốc và bao gồm cả sốc dẫn đến tử vong đã được ghi nhận.

Điều trị

Hạ huyết áp rõ rệt trên lâm sàng do quá liều amlodipin cần các hoạt động hỗ trợ cho tim mạch bao gồm theo dõi thường xuyên chức năng tim và hô hấp, độ phù của các chi và chú ý đến thể tích tuần hoàn và lượng nước tiểu.

Sử dụng một thuốc co mạch có thể có ích trong việc phục hồi trương lực mạch máu và huyết áp trong trường hợp không có chống chỉ định. Calci gluconat truyền tĩnh mạch có thể có hiệu quả đối kháng lại tác dụng của thuốc chẹn kênh calci.

Rửa dạ dày có thể có giá trị trong một số trường hợp. Trên người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng than hoạt đến 2 giờ sau khi dùng amlodipin 10 mg đã cho thấy làm giảm tỷ lệ hấp thu của amlodipin. Lọc máu không có hiệu quả do amlodipin gắn nhiều với protein huyết tương.

HẠN DÙNG: 2 năm kể từ ngày sản xuất

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Để thuốc ngoài tầm tay và tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau khi đã hết hạn sử dụng ghi trên vỏ hộp và vỉ thuốc.

Bảo quản dưới 30⁰C.

Không đổ thuốc qua đường nước thải hoặc rác thải sinh hoạt. Hãy hỏi dược sĩ của bạn cách xử lý nếu bạn không sử dụng thuốc nữa. Điều này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

Chủ giấy phép kinh doanh

Les Laboratoires Servier – Pháp

50, rue Carnot

92284 Suresnes Cedex – France/Pháp

Nhà sản xuất

Les Laboratoires Servier Industrie



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

905 route de Saran

45520 Gidy – France/Pháp

Website : Servier.vn



shuy
TRƯỞNG ĐẠI DIỆN
BS. *Nguyễn Thị Thu Thủy*

LABORATOIRES
VAN PHÒNG
ĐẠI DIỆN
THƯƠNG TRƯ
TAI
HỒI VIỆT NAM

MLL