

R: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Prenewel Neo 5mg/1.25mg tablets
Perindopril arginine/Indapamide



Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần được chất: 5mg perindopril arginine (tương đương với 3,395mg perindopril) và 1,25mg indapamide.

Thành phần tá dược: Calcium Chloride Hexahydrate; Cellulose, Microcrystalline (type 102); Cellulose, Silicified Microcrystalline (type 90); Starch, Pregelatinised; Sodium Hydrogen Carbonate; Silica, Colloidal Hydrated; Magnesium Stearate.

Dạng bào chế: Viên nén.

Viên nén trơn dài màu trắng hoặc gần như trắng, khắc vạch chia ở cả 2 mặt của viên thuốc. Một mặt của viên thuốc có khắc chữ A ở một bên – số 1 ở nửa còn lại.

Viên thuốc có thể được chia thành hai phần bằng nhau.

Chỉ định:

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở người lớn. Prenewel Neo 5 mg/1.25 mg tablets được chỉ định cho những bệnh nhân mà huyết áp không thể kiểm soát được với đơn trị liệu bằng perindopril.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Liều dùng:

Dùng một viên Prenewel Neo 5 mg/1.25 mg tablets mỗi ngày, nên uống vào buổi sáng và trước khi ăn.

Nếu có thể, nên điều chỉnh liều của từng thành phần riêng biệt. Nên dùng Prenewel Neo 5 mg/1.25 mg tablets khi huyết áp của bệnh nhân không thể kiểm soát bằng Prenewel Neo 2.5mg/0.625mg tablets (nếu có) (nửa viên Prenewel Neo 5 mg/1.25 mg tablets). Nếu có thể áp dụng trên lâm sàng, có thể cân nhắc việc chuyển trực tiếp liều pháp điều trị đơn lẻ thành điều trị bằng Prenewel Neo 5mg/1.25mg tablets.

Các đối tượng đặc biệt

Người già

Bệnh nhân cao tuổi có thể được điều trị sau khi xem xét đáp ứng với huyết áp và đánh giá chức năng thận.

Bệnh nhân suy thận

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

Ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine $30 - 60$ ml/phút), khuyến cáo khởi trị với liều phù hợp ở dạng phối hợp rời.

Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ≥ 60 ml/phút, không cần hiệu chỉnh liều.

Việc khám bệnh định kỳ phải bao gồm cả giám sát thường xuyên creatinin và kali.

Bệnh nhân suy gan (xem mục Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học)

Chống chỉ định điều trị dùng thuốc với bệnh nhân suy gan nặng.

Ở bệnh nhân suy gan trung bình, không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của perindopril arginine/indapamide ở trẻ em vẫn chưa được thiết lập. Hiện không có dữ liệu có sẵn.

Không nên dùng Prenewel Neo 5 mg/1.25 mg tablets trên trẻ em và trẻ vị thành niên.

Chống chỉ định:

Liên quan tới perindopril:

- Quá mẫn với perindopril hay bất kỳ thuốc ức chế ACE nào khác.
- Có tiền sử phù mạch (phù Quincke) khi dùng thuốc ức chế men chuyển trước đó (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- Phù mạch do di truyền hay tự phát.
- Phụ nữ đang mang thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai và cho con bú).
- Sử dụng đồng thời Prenewel Neo 5 mg/1.25 mg tablets với các thuốc chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60$ ml/phút/1,73 m²) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc).
- Sử dụng đồng thời với valsartan/sacubitril. Không được dùng Prenewel Neo 5 mg/1.25 mg tablets trước 36 giờ kể từ liều sacubitril/valsartan cuối cùng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc).
- Các điều trị ngoài cơ thể dẫn đến việc máu tiếp xúc với các bề mặt tích điện âm (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đáng kể dẫn đến còn chức năng thận một bên (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Liên quan tới indapamide:

- Quá mẫn với indapamide hoặc với các dẫn xuất sulphonamide khác.
- Suy thận nặng (độ thanh lọc creatinine < 30 ml/phút).
- Bệnh não gan.
- Suy gan nặng.
- Giảm kali huyết.

Liên quan tới Prenewel Neo:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Do thiếu kinh nghiệm trong điều trị, Prenewel Neo không nên sử dụng trên các đối tượng sau:

- Bệnh nhân thủng tách máu.
- Bệnh nhân suy tim mất bù chưa được điều trị.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Thận trọng đặc biệt

Thận trọng chung đối với thuốc phối hợp perindopril và indapamide:

- Lithium: không khuyến cáo sử dụng kết hợp lithium với perindopril và indapamide (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Liên quan tới perindopril:

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

Có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo phong tỏa hệ kép RAAS bằng cách sử dụng phối hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học).

Nếu liệu pháp phong tỏa kép RAAS được coi là cần thiết, việc sử dụng này chỉ được thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ của nhân viên y tế và cần được theo dõi thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Các thuốc ức chế enzym chuyển và các thuốc chặn thụ thể angiotensin II không nên được sử dụng đồng thời ở các bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

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

Thông thường không khuyến cáo sử dụng kết hợp perindopril và thuốc giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc muối thay thế có chứa kali (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

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

Đã có báo cáo về tình trạng giảm bạch cầu trung tính/giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Ở bệnh nhân với chức năng thận bình thường và không kèm yếu tố bệnh lý nào khác, sự giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra. Cần thận trọng khi sử dụng perindopril trên bệnh nhân mắc bệnh lý mạch máu collagen, đang điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, allopurinol hoặc procainamide, hoặc kết hợp những yếu tố này, đặc biệt nếu trước đó bệnh nhân đã có chức năng thận bị suy giảm. Một số bệnh nhân đã có tiến triển thành nhiễm khuẩn nặng mà trong một vài trường hợp không đáp ứng với các liệu pháp kháng sinh mạnh.

Nếu dùng perindopril ở những bệnh nhân này, cần kiểm soát định kỳ công thức bạch cầu và bệnh nhân cần được hướng dẫn báo cáo bất cứ dấu hiệu nào của tình trạng nhiễm khuẩn (ví dụ đau họng, sốt) (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Tăng huyết áp động mạch thận

Có khả năng tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến còn chức năng thận một bên được điều trị với ức chế enzyme chuyển (xem mục Chống chỉ định). Điều trị bằng các thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố đóng góp. Suy chức năng thận thậm chí có thể xuất hiện chỉ với thay đổi nhẹ creatinine huyết thanh trên bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên.

Quá mẫn/phù mạch

Phù mắt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn hoặc/và thanh quản đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, trong đó có perindopril (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Hiện tượng này có thể xảy ra ở bất cứ thời điểm nào trong quá trình điều trị. Trong trường hợp đó, cần ngưng sử dụng thuốc ngay lập tức và theo dõi bệnh nhân đến khi hết phù. Nếu hiện tượng sưng tấy chỉ giới hạn trên vùng mặt và môi, tình trạng này nói chung được giải quyết mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin rất hiệu quả trong việc điều trị triệu chứng.

Hiện tượng phù mạch kèm phù thanh quản có thể dẫn tới tử vong. Trường hợp phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây ra tắc nghẽn đường thở, khi đó cần tiến hành tiêm ngay dưới da dung dịch epinephrine 1:1000 (0,3-0,5ml) và/hoặc xử lý để đảm bảo thông đường thở của bệnh nhân.

Bệnh nhân da đen dùng thuốc ức chế enzym chuyển đã được báo cáo có tỉ lệ phù mạch cao hơn so với nhóm bệnh nhân khác.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan tới thuốc ức chế enzym chuyển có thể gia tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng các thuốc nhóm này (xem mục Chống chỉ định).

Hiện tượng phù mạch hệ tiêu hóa đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế enzyme chuyển. Những bệnh nhân này có biểu hiện đau bụng (có hoặc không kèm buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có biểu hiện phù mắt báo trước và nồng độ C-1 enterase ở mức bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng quy trình bao gồm chụp CT bụng, hoặc siêu âm hoặc khi phẫu thuật và các triệu chứng được cải thiện sau khi ngừng dùng thuốc ức chế enzyme chuyển. Phù mạch ống tiêu hóa nên được sử dụng làm dấu hiệu để chẩn đoán phân biệt bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế enzyme chuyển có biểu hiện đau bụng.

Phối hợp perindopril với sacubitril/valsartan được chống chỉ định do làm tăng nguy cơ phù mạch (xem mục Chống chỉ định). Sacubitril/valsartan chỉ được bắt đầu dùng 36 giờ sau khi kết thúc liều cuối cùng của perindopril. Nếu điều trị bằng sacubitril/valsartan dừng, liệu pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan (xem mục Chống chỉ định và Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Sử dụng đồng thời của các ức chế NEP (như racecadotril), thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptin (ví dụ linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) cũng có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (ví dụ phù đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không có suy hô hấp) (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc). Do đó, cần đánh giá lợi ích-nguy cơ một cách cẩn thận trước khi bắt đầu dùng racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptin (ví dụ linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE.

Sốc phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm

Một số báo cáo riêng lẻ về bệnh nhân bị sốc phản vệ duy trì, đe dọa tính mạng khi dùng thuốc ức chế ACE trong quá trình giải mẫn cảm nọc của các loài cánh màng (ong, côn trùng). Các thuốc ức chế ACE nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân dị ứng được giải mẫn cảm, và tránh dùng với bệnh nhân đang sử dụng miễn dịch trị liệu nọc.

Tuy nhiên, những phản ứng này có thể được phòng tránh bằng cách tạm thời ngừng sử dụng thuốc ức chế ACE trong vòng ít nhất 24 giờ trước khi điều trị trên bệnh nhân cần kết hợp cả thuốc ức chế men chuyển và giải mẫn cảm.

Sốc phản vệ trong quá trình lọc loại lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL)

Hiếm gặp trường hợp bệnh nhân dùng thuốc ACE trong quá trình tách chiết LDL bằng dextran sulphat bị sốc phản vệ đe dọa tính mạng. Phản ứng này có thể được phòng tránh bằng cách tạm thời ngừng sử dụng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần lọc loại.

Bệnh nhân thẩm phân máu

Đã có báo cáo về hiện tượng sốc phản vệ bệnh nhân thẩm tách máu với màng lọc tốc độ cao (ví dụ AN69®) và đang được điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển. Trong trường hợp này nên xem xét sử dụng các loại màng thẩm phân khác hoặc sử dụng nhóm thuốc chống tăng huyết áp khác.

Tăng aldosterone tiền phát

Bệnh nhân bị tăng aldosterone tiền phát nhìn chung không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp hoạt động thông qua việc ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo.

Phụ nữ có thai

Không nên dùng thuốc ức chế enzym chuyển trong quá trình mang thai. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển là cần thiết, phụ nữ có kế hoạch mang thai nên thay đổi liệu pháp điều trị tăng huyết áp với thuốc đã được chứng minh an toàn khi sử dụng trên phụ nữ mang thai. Khi đã xác định có thai, việc điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển nên ngừng ngay lập tức, và nếu có thể, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế (xem mục Chống chỉ định và Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai và cho con bú).

Liên quan đến indapamide

Bệnh não gan

Khi chức năng gan bị suy giảm, các thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan thiazide có thể gây ra bệnh não do gan đặc biệt trong trường hợp rối loạn điện giải, có thể dẫn đến hôn mê gan. Cần ngừng ngay việc sử dụng thuốc lợi tiểu nếu tình trạng này xảy ra.

Nhạy cảm ánh sáng

Các trường hợp bệnh nhân nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và các thuốc lợi tiểu có liên quan tới nhóm thiazide. Nếu tình trạng nhạy cảm ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, bệnh nhân được khuyến cáo ngừng dùng thuốc.

Nếu việc tái sử dụng thuốc lợi tiểu là cần thiết, khuyến cáo bệnh nhân bảo vệ các vùng da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc với tia UVA nhân tạo.

Lưu ý khi sử dụng:

Các chú ý chung đối với thuốc phối hợp perindopril và indapamide:

Suy thận

Trong trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), chống chỉ định dùng thuốc này.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp không có biểu hiện tổn thương thận trước đó nhưng kết quả xét nghiệm máu cho thấy suy chức năng thận bị ảnh hưởng, cần ngừng việc điều trị và cũng có thể khởi đầu lại với liều thấp hoặc chỉ với một trong hai thành phần.

Ở những bệnh nhân này, cần thường xuyên tái khám bao gồm kiểm tra kali và creatinin, sau 2 tuần điều trị và sau đó cứ 2 tháng kiểm tra 1 lần trong suốt giai đoạn điều trị ổn định.

Đã có báo cáo về suy thận chủ yếu ở những bệnh nhân suy tim nặng hoặc suy thận kèm hẹp động mạch thận.

Thuốc không được khuyến cáo sử dụng trong trường hợp hẹp động mạch thận hai bên hoặc chỉ còn một bên thận còn hoạt động.

Huyết áp thấp và mất nước và các chất điện giải

Bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp đột ngột nếu trước đó đã có tình trạng mất natri (đặc biệt với bệnh nhân hẹp động mạch thận). Do đó, cần kiểm tra tổng thể để các dấu hiệu lâm sàng về sự mất nước và điện giải, điều này có thể xảy ra kèm sự tái diễn của triệu chứng tiêu chảy và nôn. Đối với những bệnh nhân này cần tiến hành kiểm tra thường xuyên các chất điện giải trong huyết tương.

Trường hợp hạ huyết áp quá đáng kể, cần tiến hành truyền tĩnh mạch nước muối đẳng trương. Vẫn có thể tiếp tục điều trị bình thường nếu chỉ có hạ huyết áp thoáng qua. Sau khi thể tích máu và huyết áp bình thường, việc điều trị có thể được bắt đầu lại với liều giảm hoặc với một thành phần đơn lẻ.

Nồng độ kali

Sự kết hợp perindopril và indapamide không ngăn được sự khởi phát của tình trạng hạ kali huyết, đặc biệt ở bệnh nhân dài tháo đường hoặc suy thận. Giống như đối với bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào có chứa thành phần lợi tiểu, cần tiến hành kiểm soát nồng độ kali huyết tương.

Liên quan tới perindopril

Ho:

Ho khan đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển. Ho thường đặc trưng dai dẳng và chấm dứt sau khi ngừng thuốc. Nếu triệu chứng này xảy ra, cần xem xét nguyên nhân do việc điều trị. Nếu việc kê đơn các thuốc ức chế men chuyển vẫn được lựa chọn, việc tiếp tục điều trị có thể được cân nhắc.

Trẻ em:

Hiệu quả và khả năng dung nạp của perindopril ở trẻ em và trẻ vị thành niên, ở dạng đơn lẻ hay kết hợp hai thành phần, chưa được thiết lập.

Nguy cơ hạ huyết áp động mạch và/hoặc suy thận (trong trường hợp suy tim, mất điện giải và mất nước...)

Việc kích thích mạnh hệ thống renin-angiotensin-aldosterone đã được quan sát thấy, đặc biệt trong trường hợp mất các chất điện giải và nước đáng kể (do chế độ ăn kiêng khắt khe không có muối hoặc do điều trị lợi tiểu kéo dài), ở bệnh nhân có huyết áp lúc khởi trị thấp, hẹp động mạch thận, suy tim sung huyết hoặc xơ gan kèm phù và cổ trướng.

Việc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron bằng cách dùng thuốc ức chế men chuyển có thể gây ra sự giảm đột ngột huyết áp và/hoặc sự giảm creatinin huyết tương, đặc biệt ở thời điểm khởi trị và trong 2 tuần đầu tiên, dẫn đến sự suy giảm chức năng thận. Đôi khi hiện tượng này xảy ra cấp tính vào thời điểm khởi trị, mặc dù hiếm khi xảy ra, và cũng ở những thời điểm khác nhau. Trong những trường hợp đó, việc điều trị cần được bắt đầu với liều thấp và tăng dần liều.

Người già

Cần kiểm tra chức năng thận và nồng độ kali huyết trước khi khởi trị. Sau đó chỉnh liều khởi đầu theo mức huyết áp của bệnh nhân, đặc biệt trong trường hợp mất nước và điện giải, nhằm tránh hạ huyết áp đột ngột.

Xơ vữa động mạch

Nguy cơ hạ huyết áp có thể xảy ra trên tất cả bệnh nhân, nhưng cần đặc biệt thận trọng với bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cơ tim hoặc tuần hoàn não không đáp ứng đủ, cần bắt đầu điều trị với liều thấp ở những bệnh nhân này.

Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận

Điều trị tăng huyết áp do hẹp động mạch thận bằng cách nong mạch. Tuy nhiên, các chất ức chế men chuyển có hiệu quả đối với bệnh nhân có biểu hiện tăng huyết áp do hẹp động mạch thận đang chờ phẫu thuật hoặc trong trường hợp không thể phẫu thuật.

Trường hợp Prenewel Neo 5mg/1.25mg tablets được kê cho bệnh nhân có tiền sử hoặc nghi ngờ hẹp động mạch thận, việc điều trị cần được bắt đầu ở bệnh viện với liều thấp và cần kiểm soát chức năng thận và nồng độ kali, do một số bệnh nhân có tiền triển suy thận có phục hồi khi ngừng điều trị.

Suy tim/suy tim nặng

Ở bệnh nhân có suy tim nặng (độ IV), cần khởi đầu điều trị dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ và giảm liều. Không nên dừng việc điều trị bằng thuốc ức chế beta ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm thiếu năng động mạch vành: các chất ức chế men chuyển nên được bổ sung vào liệu trình điều trị bằng thuốc chẹn beta.

Bệnh nhân đái tháo đường

Trên những bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin (khuyến hướng tăng tự phát mức kali máu), nên khởi đầu điều trị dưới sự giám sát chặt chẽ của nhân viên y tế và liều thấp.

Nên theo dõi chặt chẽ mức đường máu ở những bệnh nhân đái tháo đường đã điều trị bằng thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin trước đó, cụ thể là trong tháng đầu tiên điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Chủng tộc

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

Phẫu thuật/gây mê

Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây hạ huyết áp khi gây mê và đặc biệt khi thuốc mê sử dụng lại là chất dễ gây hạ huyết áp.

Do đó nên ngừng thuốc ức chế men chuyển loại tác dụng kéo dài (như perindopril) trước khi phẫu thuật 1 ngày.

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

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển cho các bệnh nhân tắc nghẽn dòng máu đi ra từ thất trái.

Suy gan:

Hiếm các trường hợp các thuốc ức chế men chuyển liên quan đến hội chứng bắt đầu bằng vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử gan lan tỏa và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được biết rõ. Bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển có vàng da tiến triển hoặc tăng men nên ngưng thuốc ức chế men chuyển và được theo dõi y tế phù hợp (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Tăng kali huyết thanh

Tăng kali huyết đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân dùng các thuốc ức chế ACE, bao gồm perindopril, thuốc ức chế ACE có thể gây tăng kali huyết do chúng ức chế giải phóng tiết aldosterone. Hệ quả thường không rõ ràng trên những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các yếu tố nguy cơ làm tăng kali máu bao gồm suy thận, giảm chức năng thận, tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường, bệnh nhân có các biến cố đi kèm, đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, eplerenone, triamterene, hoặc amiloride....), chế phẩm bổ sung kali và các muối thay thế có chứa kali, hoặc bệnh nhân dùng các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh (như heparin, co-trimoxazole được biết đến là astrimethoprim/sulfamethoxazole, các thuốc ức chế ACE khác, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II, acid acetylsalicylic ≥ 3 g/ngày, các thuốc ức chế COX-2 và NSAID không chọn lọc, các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim) và đặc biệt là thuốc kháng aldosterone và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin.

Việc sử dụng bổ sung kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali, hoặc muối thay thế chứa kali đặc biệt trên bệnh nhân suy thận có thể làm tăng có ý nghĩa nồng độ kali huyết thanh. Tăng kali huyết có thể nghiêm trọng, đôi khi có thể gây loạn nhịp dẫn đến tử vong. Các thuốc lợi tiểu chứa kali và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin cần được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE, và nên kiểm soát kali huyết thanh và chức năng thận.

Nếu việc dùng đồng thời các thuốc nói trên được coi là cần thiết thì cần sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi kali huyết (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Liên quan tới indapamide:

Cân bằng chất điện giải và nước

Nồng độ natri

Cần kiểm tra các thông số này trước khi bắt đầu điều trị, sau đó tiến hành kiểm tra định kỳ. Giảm nồng độ natri có thể khởi đầu không có triệu chứng và do đó việc kiểm tra thường xuyên thông số này là đặc biệt quan trọng. Kiểm tra cần tiến hành thường xuyên hơn ở người già và

bệnh nhân xơ gan (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc và Quá liều và cách xử trí). Bất kỳ việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu nào cũng có thể gây hạ natri huyết, đôi khi có hậu quả rất nghiêm trọng.

Hạ natri huyết với giảm thể tích máu có thể dẫn đến mất nước và hạ huyết áp thể đứng. Mặt đồng thời các ion chloride có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa bù trừ cấp: tỷ lệ mắc và mức độ của tác dụng này là nhẹ.

Nồng độ kali

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. Hạ kali huyết có thể gây ra rối loạn cơ. Các trường hợp tiêu cơ vân đã được báo cáo, chủ yếu trong trường hợp hạ kali huyết nghiêm trọng. Cần ngăn ngừa nguy cơ khởi phát giảm nồng độ kali huyết ($< 3,4\text{mmol/lit}$) ở một số nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao như người già và/hoặc bệnh nhân suy dinh dưỡng, dù có hay không việc sử dụng nhiều loại 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, nồng độ kali huyết giảm sẽ làm tăng độc tính trên tim mạch của glycosid tim 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 kèm nhịp tim chậm sẽ làm gia tăng 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, nếu 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 nồng độ kali huyết thấp cần điều chỉnh.

Hạ nồng độ kali huyết thấp cần hiệu chỉnh. Hạ kali huyết có mối liên hệ với nồng độ magie huyết thanh thấp có thể khó điều trị trừ khi nồng độ magie huyết thanh được điều chỉnh.

Nồng độ Calci

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

Glucose huyết

Kiểm soát glucose huyết là quan trọng ở người bệnh đái tháo đường, đặc biệt khi nồng độ kali huyết thấp.

Magnesium huyết

Thiazides và các thuốc lợi tiểu liên quan bao gồm indapamide đã cho thấy làm tăng bài tiết magie qua đường niệu, điều này có thể dẫn đến hạ magie huyết (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Đường huyết

Theo dõi lượng đường trong máu rất quan trọng ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt khi nồng độ kali thấp

Uric acid:

Bệnh nhân có nồng độ acid uric cao có thể có tăng nguy cơ các cơn đau gout.

Chức năng thận và thuốc lợi tiểu

Khi thuốc lợi niệu nhóm thiazide và liên quan đến nhóm thiazide chỉ phát huy toàn bộ hiệu quả khi chức năng thận bình thường hoặc chỉ bị suy thận nhẹ (nồng độ creatinin < 25mg/lít, ví dụ 220 µmol/lít ở người lớn).

Ở người già, giá trị nồng độ creatinin huyết cần được điều chỉnh theo độ tuổi, cân nặng và giới tính của bệnh nhân, theo công thức Cockcroft:

$Cl_{creatinin} = (140 - \text{số tuổi}) \times \text{thể trọng} / 0,814 \times \text{mức creatinin huyết tương}$.

Trong đó:

- Tuổi tính theo năm.
- Thể trọng theo kg.
- Creatinin huyết tương theo micromol/lít.

Công thức này phù hợp với bệnh nhân nam giới cao tuổi, ở bệnh nhân nữ cần nhân kết quả với 0,85.

Mất nước và natri do dùng thuốc lợi tiểu khi bắt đầu điều trị có thể gây ra giảm thể tích tuần hoàn dẫn đến giảm thể tích lọc cầu thận. Điều này gây tăng urê và creatinin huyết. 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 có tiền sử bệnh thận.

Vận động viên

Các vận động viên cần lưu ý rằng sản phẩm này chứa thành phần có thể gây kết quả dương tính với các xét nghiệm Doping.

Tràn dịch màng nhện, cận thị cấp tính, tăng nhãn áp góc đóng thứ cấp

Sulfonamide hoặc các dẫn chất của sulfonamide có thể gây ra các phản ứng đặc ứng dẫn đến tràn dịch màng nhện làm giảm thị trường nhìn, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của việc giảm độ tinh của mắt hoặc đau mắt và xuất hiện điển hình trong vòng vài giờ đến vài tuần kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhãn áp góc đóng không được điều trị có thể dẫn đến giảm thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị đầu tiên là ngưng uống thuốc ngay lập tức. Cần phải cân nhắc việc điều trị bằng thuốc hoặc can thiệp phẫu thuật nếu áp lực trong nhãn cầu không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ cho việc phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

Hàm lượng Natri:

Prenewel Neo 5mg/1.25mg tablets chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg) trong một viên, nghĩa là về cơ bản không chứa natri.

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

Với các tác động đã được chứng minh của từng thành phần trong phối hợp này trên phụ nữ có thai và cho con bú, không khuyến cáo sử dụng Prenewel Neo 5mg/1.25mg tablets trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định dùng Prenewel Neo 5mg/1.25mg tablets từ tháng thứ tư trở đi của giai đoạn mang thai.

Không khuyến cáo dùng Prenewel Neo 5mg/1.25mg tablets khi cho con bú. Trên cơ sở xem xét tầm quan trọng của liệu pháp điều trị này trên người mẹ, cần quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc Prenewel Neo 5mg/1.25mg tablets.

Thời kỳ mang thai:

Liên quan tới perindopril:

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong suốt 3 tháng đầu của thai kỳ (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển là chống chỉ định trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem mục Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bảng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai khi dùng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được xác định, tuy nhiên không loại trừ khả năng có sự tăng nhẹ nguy cơ gây quái thai.

Ở những bệnh nhân có kế hoạch mang thai, trừ khi việc tiếp tục dùng thuốc ức chế men chuyển là rất quan trọng, nên chuyển sang liệu pháp thay thế đã có bằng chứng về tính an toàn để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai. Khi đã có thai, việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển cần được ngừng ngay lập tức, và, nếu có thể, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Việc dùng thuốc ức chế men chuyển từ sau tháng thứ 3 của quá trình mang thai được cho là gây độc tính trên thai nhi (giảm chức năng thận, ít dịch ối, chậm phát triển khung xương sọ) và có độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, tăng huyết áp, tăng kali máu) (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Nếu đã sử dụng thuốc ức chế men chuyển từ 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ, nên siêu âm để kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Đối với trẻ sơ sinh có mẹ dùng thuốc ức chế men chuyển thì cần theo dõi chặt chẽ để tránh tình trạng hạ huyết áp (xem mục Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Liên quan tới indapamide

Không có hoặc có hạn chế dữ liệu (kết quả với < 300 phụ nữ có thai) về việc sử dụng indapamide ở phụ nữ có thai. Việc sử dụng kéo dài thuốc lợi tiểu nhóm thiazide trên phụ nữ mang thai từ tháng thứ bảy của thai kỳ có thể làm giảm thể tích huyết tương của người mẹ cũng như cung ứng máu từ cung-nhau thai, điều này có thể gây ra chứng thiếu máu cục bộ từ cung-nhau thai và làm chậm sự phát triển của thai nhi.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy các tác dụng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan tới độc tính sinh sản (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất nên tránh sử dụng indapamide trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú:

Không khuyến cáo dùng Prenewel Neo 5mg/1.25mg tablets trong giai đoạn cho con bú.

Liên quan tới perindopril:

Do không có thông tin về việc sử dụng perindopril trong thời kỳ cho con bú, perindopril không được khuyến cáo sử dụng và nên dùng liệu pháp thay thế có bằng chứng về tính an toàn trên phụ nữ cho con bú, đặc biệt đối với trẻ mới sinh hoặc trẻ sinh non.

Liên quan tới indapamide:

Còn thiếu dữ liệu về việc bài tiết của indapamide/các chất chuyển hóa qua sữa mẹ. Quá mẫn với các thuốc là dẫn chất của sulfonamide và hạ kali máu có thể xảy ra. Nguy cơ đối với trẻ mới sinh/sơ sinh chưa được loại trừ.

Indapamide liên quan chặt chẽ tới thuốc lợi tiểu nhóm thiazide, nhóm thuốc này có khả năng làm giảm hoặc thậm chí ngừng việc tiết sữa nếu dùng trong giai đoạn cho con bú.

Không khuyến cáo dùng indapamide trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Liên quan chung tới perindopril và indapamide

Các nghiên cứu độc tính sinh sản đã cho thấy không có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản của chuột cống cái và đực (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Thuốc được dự đoán là không có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản của người.

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

Cả perindopril, indapamide hay khi phối hợp đều không ảnh hưởng đến sự tỉnh táo, nhưng có một số phản ứng phụ liên quan đến hiện tượng giảm huyết áp có thể xảy ra ở một số bệnh nhân, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị hoặc kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Trong trường hợp này, khả năng lái xe và vận hành máy móc sẽ bị ảnh hưởng.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác với thuốc phối hợp perindopril và indapamide:

Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo

Lithium: tăng có hồi phục nồng độ lithium huyết thanh và gây độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng kết hợp perindopril với indapamide và lithium không được khuyến cáo, nhưng việc phối hợp này là cần thiết, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lithium huyết thanh (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Sử dụng đồng thời yêu cầu cần sự thận trọng đặc biệt

- **Baclofen:** Tăng tác dụng chống tăng huyết áp. Cần kiểm soát huyết áp và hiệu chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp nếu cần thiết.
- **Thuốc kháng viêm không steroid NSAIDs (bao gồm acetylsalicylic acid $\geq 3g/ngày$):** Khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với thuốc kháng viêm không steroid (ví dụ acid acetylsalicylic ở liều điều trị kháng viêm, NSAID ức chế chọn lọc COX-2 và không chọn lọc), sự suy giảm tác dụng chống tăng huyết áp có thể xảy ra. Sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm khả năng suy thận cấp và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử chức năng thận kém. Phối hợp này cần được sử dụng thận trọng, đặc biệt ở người cao tuổi.

Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và nên theo dõi chức năng thận sau khi khởi trị và kiểm tra định kỳ sau đó.

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng:

- **Các thuốc chống trầm cảm giống Imipramine (thuốc chống trầm cảm ba vòng), thuốc an thần:** tăng hiệu quả chống tăng huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng (tác dụng cộng thêm).

Liên quan tới perindopril:

Các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) bằng cách sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất gặp các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với việc sử dụng đơn trị liệu thuốc tác động lên hệ RAAS (xem mục Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học).

Các thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch

Chống chỉ định sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE với sacubitril/valsartan làm tăng nguy cơ phù mạch (xem mục Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Sacubitril/valsartan chỉ được bắt đầu sử dụng 36 giờ sau liều cuối cùng của perindopril. Liều

pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan (xem mục Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE với racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptin (ví dụ linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các thuốc làm tăng kali huyết

Mặc dù kali huyết thường duy trì trong giới hạn bình thường nhưng tăng kali huyết có thể xảy ra ở một số bệnh nhân được điều trị bằng Renewel Neo. Một số thuốc hoặc nhóm điều trị có thể làm tăng khả năng tăng kali huyết: aliskiren, các muối kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolactone, triamterene hoặc amiloride), các thuốc ức chế enzym chuyển, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, NSAID, heparin, các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim và cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) vì trimethoprim được biết là có tác dụng như thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali giống như amiloride. Vì vậy, không nên kết hợp Renewel Neo với các loại thuốc nêu trên. Nếu sử dụng đồng thời được chỉ định, nên sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết.

Chống chỉ định khi sử dụng đồng thời (xem mục Chống chỉ định):

- Aliskiren:

Ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali huyết, chức năng thận suy giảm trầm trọng, tỷ suất mắc bệnh tim mạch và tử vong tăng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

- Điều trị ngoài của cơ thể:

Điều trị ngoài của cơ thể dẫn đến máu tiếp xúc với các bề mặt mang điện tích âm như thấm tách hoặc lọc máu bằng một số màng lọc tốc độ cao nhất định (như màng polyacrylonitril) và loại bỏ lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphate do làm tăng nguy cơ phản ứng mẫn cảm. Nếu việc điều trị này được yêu cầu, cần cân nhắc sử dụng loại màng lọc khác hoặc một thuốc chống tăng huyết áp khác.

Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo:

- Aliskiren:

Ở những bệnh nhân không bị đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali máu, suy giảm chức năng thận và bệnh tim mạch và tử vong tăng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

- Điều trị đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin:

Đã có báo cáo trong y văn về những bệnh nhân bị bệnh xơ vữa động mạch, suy tim, hoặc đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích, điều trị đồng thời một thuốc ức chế enzym chuyển và một thuốc chẹn thụ thể angiotensin có liên quan tới việc tần suất cao hơn của hạ huyết áp, bất tỉnh, tăng kali máu, và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi

so với sử dụng đơn độc thuốc tác động trên hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Phong tỏa kép (ví dụ bằng cách kết hợp một thuốc ức chế enzym chuyển với một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) nên hạn chế với các trường hợp cụ thể kết hợp với giám sát chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali, và huyết áp (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

- **Estramustine:** Nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn như phù mạch.
- **Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ triamterene, amiloride...), kali (dạng muối):** Tăng nồng độ kali máu (có khả năng dẫn tới tử vong), đặc biệt với bệnh nhân bị suy thận (tác dụng hiệp đồng tăng kali máu). Sử dụng đồng thời perindopril với các thuốc đề cập ở trên là không được khuyến cáo. Nếu được chỉ định sử dụng đồng thời, cần thận trọng và thường xuyên kiểm tra nồng độ kali huyết thanh. Đối với sử dụng spironolactone để điều trị suy tim, xem phần "Sử dụng đồng thời yếu cầu sự thận trọng đặc biệt".

Sử dụng đồng thời yếu cầu thận trọng đặc biệt:

- **Các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường huyết dạng uống):** Các nghiên cứu dịch tễ đã cho thấy sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển và các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường huyết dạng uống) có thể làm tăng tác dụng hạ glucose máu của thuốc dẫn đến nguy cơ bị hạ đường huyết. Hiện tượng hạ đường huyết này có nhiều khả năng xảy ra trong những tuần đầu điều trị kết hợp và ở những bệnh nhân bị suy thận.
- **Các thuốc lợi tiểu không giữ kali:** Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, và nhất là ở những bệnh nhân có giảm thể tích và/hoặc muối, có thể bị giảm huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Các tác dụng hạ huyết áp có khả năng bị giảm khi dùng điều trị bằng thuốc lợi tiểu, tăng thể tích hoặc lượng muối đưa vào, cần bắt đầu điều trị với liều thấp perindopril và tăng liều từ từ.

Với tăng huyết áp động mạch, điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó có thể gây ra giảm muối/thể tích, hoặc là phải dùng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, với trường hợp này, một thuốc lợi tiểu không giữ kali có thể được sử dụng lại sau đó, hoặc là thuốc ức chế enzym chuyển phải được bắt đầu với liều thấp và tăng liều từ từ.

Với suy tim sung huyết điều trị bằng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển nên được bắt đầu điều trị với liều rất thấp, sau đó có thể giảm liều của thuốc lợi tiểu không giữ kali dùng cùng.

Với tất cả các trường hợp, chức năng thận (nồng độ creatinin) phải được theo dõi trong vài tuần đầu tiên điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển.

- **Các thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenone, spironolactone):** Eplerenone hoặc spironolactone với liều từ 12,5mg đến 50mg mỗi ngày và thuốc ức chế enzym chuyển với liều thấp:

Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phần suất tổng máu <40%, và đã điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển và lợi tiểu quai trước đó, nguy cơ tăng kali máu có thể gây tử vong, đặc biệt là trong trường hợp không tuân thủ các khuyến cáo khi kê đơn về sự kết hợp này.

Trước khi bắt đầu điều trị kết hợp, kiểm tra sự có xuất hiện tăng kali máu và suy thận. Khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ kali máu và creatinin máu 1 lần mỗi tuần trong tháng đầu điều trị và sau đó là mỗi tháng.

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng:

- **Các thuốc hạ huyết áp và thuốc giãn mạch:** Sử dụng đồng thời với các thuốc này có thể tăng tác dụng hạ huyết áp của perindopril. Sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác, có thể làm giảm huyết áp hơn nữa.
- **Allopurinol, thuốc kìm hãm tế bào hoặc thuốc ức chế miễn dịch, corticosteroid tác dụng toàn thân hoặc procainamide:** Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển có thể làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- **Các thuốc gây mê:** Thuốc ức chế enzym chuyển có thể làm gia tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc gây mê.
- **Các thuốc kích thích giao cảm:** Các thuốc kích thích giao cảm có thể làm giảm các tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế enzym chuyển.
- **Vàng:** Phản ứng nitrioid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) được báo cáo hiếm gặp ở những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời vàng dạng tiêm (natri aurothiomalate) và thuốc ức chế enzym chuyển bao gồm perindopril.

Liên quan tới indapamide:

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng đặc biệt:

- Các thuốc gây xoắn đỉnh: do nguy cơ giảm kali huyết, indapamide nên được sử dụng thận trọng khi kết hợp với các thuốc gây xoắn đỉnh như là:
 - Thuốc chống loạn nhịp nhóm 1A (quinidine, hydroquinidine, disopyramide);
 - Thuốc chống loạn nhịp nhóm 3 (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol);
 - Một số thuốc an thần
 - Phenothiazines (như chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),
 - Benzamides (như amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),
 - Butyrophenones (như droperidol, haloperidol),
 - Những thuốc an thần khác (pimozide);
 - Những chất khác (như bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, vincamine tiêm tĩnh mạch, methadone, astemizole, terfenadine).

Phòng ngừa mức kali thấp và điều chỉnh nếu cần thiết theo dõi khoảng QT.

- Các thuốc làm hạ kali: amphotericin B (đường tĩnh mạch), glucocorticoids và mineralocorticoids (dùng đường toàn thân), tetracosactide, thuốc nhuận tràng kích thích: làm tăng nguy cơ giảm mức kali (hiệu ứng cộng). Cần theo dõi mức kali máu và điều chỉnh khi cần thiết; chú ý đặc biệt trong trường hợp điều trị với digitalis. Thuốc nhuận tràng có tác dụng kích thích không nên được sử dụng.
- Các chế phẩm digitalis: Hạ kali máu và/hoặc hạ magie máu có thể làm tăng độc tính của digitalis. Khuyến cáo nên kiểm soát nồng độ kali huyết tương, magie huyết tương và điện tâm đồ, nếu cần thiết phải điều chỉnh lại việc điều trị.
- Cần theo dõi mức kali máu và điện tâm đồ và khi cần thì phải xem xét lại cách điều trị.
- Allopurinol: sử dụng đồng thời với indapamide có thể làm tăng phản ứng miễn dịch với allopurinol.

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng:

- Các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (amiloride, spironolactone, triamterene): trong khi phối hợp này là hữu ích với một số bệnh nhân, tình trạng hạ kali máu hoặc tăng kali máu vẫn có thể xảy ra (đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận hoặc đái tháo đường). Cần kiểm soát kali huyết tương và điện tâm đồ, nếu cần thiết, xem xét lại việc điều trị.
- Metformin: Nhiễm acid lactic do metformin có thể gây ra do suy chức năng thận có liên quan tới thuốc lợi niệu. Không dùng metformin khi mức creatinin vượt 15mg/lít (135micromol/lít) ở nam giới và 12mg/l (110micromol/lít) ở nữ giới.
- Thuốc cản quang chứa iod: Khi có mất nước do thuốc lợi niệu, có tăng nguy cơ suy thận cấp, đặc biệt khi dùng liều cao chất cản quang chứa iod. Cần thực hiện bù nước trước khi dùng chất cản quang có iod.
- Calci (muối): Nguy cơ tăng hàm lượng calci do giảm thải trừ calci qua nước tiểu.
- Cyclosporin, tacrolimus: Nguy cơ làm tăng mức creatinin kèm không có tăng mức lưu thông cyclosporin, ngay cả khi không có mất muối, mất nước.
- Các corticosteroid, tetracosactide (dạng uống tác dụng toàn thân): giảm tác dụng hạ huyết áp (ừ muối và nước do các corticosteroid).

Tương kỵ của thuốc: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

a. Tóm tắt chung về độ an toàn

Việc dùng perindopril sẽ ức chế trục renin-angiotensin-aldosterone và dẫn đến giảm lượng kali mất đi do indapamide.

Bốn phần trăm số bệnh nhân điều trị với perindopril /indapamide 5mg/1.25mg bị hạ kali huyết (nồng độ kali <3,4 mmol/L).

Các phản ứng không mong muốn thường được báo cáo nhất là:

- Với perindopril: choáng váng, đau đầu, dị cảm, rối loạn vị giác, giảm thị lực, chóng mặt, ù tai, hạ huyết áp, ho, khó thở, đau bụng, táo bón, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, ngứa, phát ban, chuột rút và suy nhược.
- Với indapamide: các phản ứng quá mẫn, chủ yếu là ở da, trên các cá thể có xu hướng bị các phản ứng dị ứng và hen và phát ban dát sần từ trước.

b. Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn:

Những tác dụng bất lợi đã được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc sử dụng sau khi có số đăng ký và được xếp loại theo tần suất sau đây:

Rất thường gặp (ADR $\geq$ 1/10)

Thường gặp (1/100 $\leq$ ADR < 1/10)

Ít gặp (1/1000 $\leq$ ADR < 1/100)

Hiếm gặp (1/10000 $\leq$ ADR < 1/1000)

Rất hiếm gặp (ADR < 1/10000)

Không biết đến (không ước tính được từ số liệu có sẵn)

Phân loại cơ quan theo hệ thống MedDRA	Các tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Perindopril	Indapamide
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn nội tiết	Hội chứng tiết hormone chống bài niệu không phù hợp (SIADH)	Hiếm gặp	-
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Tăng bạch cầu ái toan	Ít gặp*	-
	Mất bạch cầu hạt (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Thiếu máu bất sản		Rất hiếm gặp
	Giảm huyết cầu	Rất hiếm gặp	-
	Giảm bạch cầu	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Giảm bạch cầu trung tính (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Rất hiếm gặp	-
	Thiếu máu tan huyết	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp

Rối loạn hệ thống miễn dịch	Quá mẫn (phản ứng quá mẫn, chủ yếu ở da, ở những cá thể có xu hướng bị các phản ứng hoặc hen suyễn từ trước)	-	Thường gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc)	Ít gặp*	-
	Tăng kali máu, hồi phục khi ngừng điều trị (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Ít gặp*	-
	Hạ natri máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Ít gặp*	Không biết đến
	Hạ clo huyết	-	Hiếm gặp
	Hạ magie huyết	-	Hiếm gặp
	Tăng calci huyết	-	Rất hiếm gặp
	Hạ kali huyết	-	Thường gặp
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	Ít gặp*	-
	Thay đổi tâm trạng	Ít gặp	-
	Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp	-
	Lú lẫn	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng	Thường gặp	-
	Đau đầu	Thường gặp	Ít gặp
	Dị cảm	Thường gặp	Ít gặp
	Rối loạn vị giác	Thường gặp	-
	Mơ màng	Ít gặp	-
	Bất tỉnh	Ít gặp	Không biết đến
	Đột quỵ, có thể thứ phát sau hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Rất hiếm gặp	-
	Trong trường hợp suy gan, có thể khởi phát bệnh não gan (xem mục Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	-	Không biết đến
Rối loạn mắt	Suy giảm thị giác	Thường gặp	Không biết đến
	Cận thị (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	-	Không biết đến

	Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính	-	Không biết đến
	Tràn dịch màng phổi	-	Không biết đến
	Mờ mắt	-	Không biết đến
Rối loạn tai và mê đạo	Chóng mặt	Thường gặp	Hiếm gặp
	Ù tai	Thường gặp	-
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Ít gặp*	
	Nhịp tim nhanh	Ít gặp*	
	Đau thắt ngực (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Rất hiếm gặp	
	Rối loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	Nhồi máu cơ tim, có thể thứ phát sau hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Rất hiếm gặp	-
	Xoắn đỉnh (có khả năng gây tử vong) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc)	-	Không biết đến
Rối loạn mạch máu	Hạ huyết áp (và các tác động liên quan đến hạ huyết áp) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Thường gặp	Rất hiếm gặp
	Viêm mạch máu	Ít gặp*	-
	Hội chứng đỏ mắt	Hiếm gặp*	-
	Hội chứng Raynaud	Không biết đến	-
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Thường gặp	-
	Khó thở	Thường gặp	-
	Co thắt phế quản	Hiếm gặp	-
	Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin	Rất hiếm gặp	-
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng	Thường gặp	-
	Táo bón	Thường gặp	Hiếm gặp
	Bệnh tiêu chảy	Thường gặp	-
	Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	-
	Buồn nôn	Thường gặp	Hiếm gặp
	Nôn mửa	Thường gặp	Hiếm gặp

	Khô miệng	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Viêm tụy	Rất hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn gan-mật	Viêm gan (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Rất hiếm gặp	Không biết đến
	Chức năng gan bất thường	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Thường gặp	-
	Phát ban	Thường gặp	-
	Phát ban dát sần	-	Thường gặp
	Mề đay	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Phù mạch	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Ban xuất huyết	-	Ít gặp
	Tăng tiết mồ hôi	Ít gặp	-
	Phản ứng với ánh sáng	Ít gặp	-
	Bọng nước tự miễn	Ít gặp	-
	Bệnh vẩy nến nặng thêm	Hiếm gặp	-
	Hồng ban đa dạng	Rất hiếm gặp	-
	Hoại tử nhiễm độc biểu bì	-	Rất hiếm gặp
	Hội chứng Stevens-Johnson	-	Rất hiếm gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút cơ bắp	Thường gặp	Không biết đến
	Có thể xấu đi của bệnh lupus ban đỏ hệ thống cấp tính đã có từ trước	-	Không biết đến
	Đau khớp	Ít gặp*	-
	Đau cơ	Ít gặp*	-
	Yếu cơ	-	Không biết đến
	Tiểu cơ vận	-	Không biết đến
Rối loạn thận và đường tiết niệu	Suy thận	Ít gặp	Rất hiếm gặp
	Suy thận cấp	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Vô niệu/thiểu niệu	Hiếm gặp	-
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương dương	Ít gặp	Ít gặp
Các rối loạn chung và tại chỗ	Suy nhược	Thường gặp	-
	Tức ngực	Ít gặp*	-
	Khó chịu	Ít gặp*	-
	Phù ngoại vi	Ít gặp*	-
	Sốt	Ít gặp*	-

	Một mối	-	Hiếm gặp
Xét nghiệm	Tăng urê máu.	Ít gặp	-
	Tăng creatinin huyết thanh.	Ít gặp	-
	Tăng bilirubin huyết thanh	Hiếm gặp	-
	Tăng men gan	Hiếm gặp	Không biết đến
	Giảm hồng cầu và huyết cầu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Rất hiếm gặp	-
	Tăng glucose huyết	-	Không biết đến
	Tăng acid uric máu	-	Không biết đến
	Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	-	Không biết đến
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng	Ngã	Ít gặp*	-

* Tần suất được tính toán từ các thử nghiệm lâm sàng đối với các tác dụng phụ được phát hiện từ báo cáo tự phát.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn:

Trong các nghiên cứu pha II và III so sánh indapamide 1,5 mg và 2,5 mg, phân tích kali huyết cho thấy tác dụng phụ thuộc vào liều của indapamide:

- Indapamide 1,5 mg: Kali huyết < 3,4 mmol/l gặp 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 kali huyết trung bình là 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg: Kali huyết < 3,4 mmol/l gặp ở 25% bệnh nhân và < 3,2 mmol/l ở 10% bệnh nhân sau 4 đến 6 tuần điều trị. Sau 12 tuần điều trị, mức giảm kali huyết trung bình là 0,41 mmol/l.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi được phép lưu hành rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục đánh giá cân bằng lợi ích và nguy cơ của thuốc. Yêu cầu các chuyên gia y tế báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nghi ngờ nào về hệ thống báo cáo quốc gia.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất trong trường hợp quá liều là hạ huyết áp, đôi khi kèm theo buồn nôn, nôn, chuột rút, chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn tâm thần, tiểu ít có thể tiến triển thành vô niệu (do giảm thể tích tuần hoàn). Rối loạn muối và nước (nồng độ natri, kali thấp) có thể xảy ra.

Cách xử trí

Biện pháp đầu tiên bao gồm nhanh chóng thải trừ thuốc khỏi cơ thể qua đường tiêu hóa bằng rửa ruột và/hoặc uống than hoạt tính, sau đó bù dịch và cân bằng điện giải tại trung tâm chuyên khoa cho đến khi các chỉ số này trở về bình thường.

Nếu hạ huyết áp đáng kể, bệnh nhân cần được điều trị bằng cách đặt bệnh nhân ở thể nằm ngửa với đầu hạ thấp. Nếu cần tiến hành truyền tĩnh mạch bằng dung dịch NaCl đẳng trương hoặc dùng các biện pháp tăng thể tích tuần hoàn.

Perindoprilat là dạng hoạt động của perindopril có thể được thẩm tách (xem mục Đặc tính dược động học).

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: perindopril và các thuốc lợi tiểu. Mã ATC: C09BA04.

Perindopril/indapamide 5mg/1.25mg tablets là sự phối hợp muối arginine của perindopril (là thuốc ức chế enzyme chuyển hóa angiotensin) và indapamide (là thuốc lợi tiểu nhóm chlorosulphamoyl). Những tính chất dược lý của thuốc là tính chất dược lý của mỗi thành phần xét riêng, thêm vào đó là tác dụng hiệp đồng của hai thành phần mang lại.

Cơ chế tác dụng

Liên quan tới Perindopril/indapamide 5mg/1.25mg

Perindopril/indapamide 5mg/1.25mg tạo tác dụng hiệp đồng chống tăng huyết áp của hai thành phần trên.

Liên quan tới Perindopril:

Perindopril ức chế men chuyển angiotensin (ức chế ACE), men chuyển hóa angiotensin I thành angiotensin II, một chất co mạch; thêm vào đó, enzym này còn kích thích tiết ra aldosterone từ vỏ tuyến thượng thận và còn kích thích sự giáng hóa bradykinin (một chất gây giãn mạch) thành một heptapeptid không có hoạt tính.

Kết quả dẫn đến:

- Làm giảm tiết ra aldosterone.
- Làm tăng hoạt tính renin huyết tương, vì aldosterone không còn tác dụng điều hòa ngược.

- Làm giảm sức cản của toàn bộ mạch máu ngoại vi mà ưu tiên tác dụng trên hệ mạch nền ở cơ và ở thận, không kèm theo giữ muối và nước hoặc phản xạ tăng nhịp khi dùng thuốc dài ngày.

Tác dụng chống tăng huyết áp của perindopril cũng thấy xuất hiện ở những bệnh nhân có nồng độ renin thấp hoặc bình thường.

Perindopril thể hiện tác dụng thông qua chất chuyển hoá có hoạt tính của nó là perindoprilat. Các chất chuyển hoá khác không còn hoạt tính.

Perindopril làm giảm công tim do:

- Làm giãn tĩnh mạch, có thể do làm thay đổi chất chuyển hoá của các prostaglandin: kết quả là giảm tiền tải.
- Làm giảm sức cản của hệ mạch máu ngoại vi: kết quả là giảm hậu gánh.

Những nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân suy tim cho thấy:

- Có sự giảm áp lực đổ đầy của tâm thất phải và trái.
- Có sự giảm sức cản của toàn bộ hệ mạch máu ngoại vi.
- Có sự tăng cung lượng tim và cải thiện chỉ số tim.
- Có sự tăng lưu lượng máu trong cơ.

Các kết quả trong các thử nghiệm vận động cũng được cải thiện.

Liên quan tới Indapamide

Indapamide là dẫn xuất sulfonamide, có một nhân indole, và có liên quan về dược lý học với nhóm thuốc lợi tiểu thiazide.

Indapamide ức chế sự tái hấp thu natri ở qua đoạn pha loãng của vỏ thận. Thuốc làm tăng sự bài tiết natri và chloride qua nước tiểu và cũng làm tăng bài tiết một phần kali và magesi, do đó làm tăng lượng nước tiểu và có tác dụng làm hạ huyết áp.

Tác dụng được lực:

Liên quan tới Perindopril/indapamide 5mg/1.25mg

Ở bệnh nhân tăng huyết áp ở mọi lứa tuổi, Prenewel Neo có tác dụng chống tăng huyết áp phụ thuộc liều trên huyết áp động mạch tâm trương và tâm thu cả khi nằm ngửa hoặc khi đứng. Tác dụng chống tăng huyết áp này kéo dài tới 24 giờ. Sự giảm huyết áp đạt trong vòng chưa đầy 1 tháng mà không xảy ra hiện tượng quen thuốc nhanh; khi dừng điều trị không thấy gây tác dụng hồi ứng. Trong những thử nghiệm lâm sàng, nếu phối hợp perindopril và indapamide gây tác dụng hiệp đồng về chống tăng huyết áp, có liên quan tới hiệu lực của mỗi thuốc khi dùng riêng rẽ.

PICXEL, một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng so sánh với enalapril, dựa trên siêu âm tim, là nghiên cứu để đánh giá hiệu quả của phối hợp perindopril/indapamide trong việc làm giảm phì đại thất trái (LVH).

Trong nghiên cứu PICXEL, các bệnh nhân tăng huyết áp kèm phì đại thất trái (được đánh giá bởi chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) $> 120\text{g/m}^2$ ở bệnh nhân nam và $> 100\text{g/m}^2$ ở bệnh nhân nữ) được chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm điều trị trong vòng 1 năm: hoặc dùng phối hợp perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg hoặc enalapril 10 mg, với một lần dùng trong ngày. Dựa trên mức huyết áp của bệnh nhân, liều dùng có thể được điều chỉnh tới liều perindopril 8 mg và indapamide 2,5 mg hoặc enalapril 40 mg một lần dùng trong ngày. Chỉ có 34% các bệnh nhân duy trì liều điều trị với perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (so với 20% bệnh nhân duy trì liều điều trị enalapril 10 mg).

Vào cuối giai đoạn điều trị, chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) giảm nhiều hơn đáng kể ở nhóm dùng perindopril/indapamide ($-10,1\text{ g/m}^2$) hơn là nhóm dùng enalapril ($-1,1\text{ g/m}^2$) ở nhóm dùng enalapril trên tổng số bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa. Sự khác biệt về LVMI giữa các nhóm là $-8,3$ (95% CI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

Hiệu quả tốt hơn trên LVMI đã đạt được với liều perindopril/indapamide cao hơn so với liều được phép của perindopril/indapamide 5mg/1.25mg.

Hiệu quả giảm khối cơ thất trái được cải thiện tốt hơn với liều perindopril terbutylamin 8mg (tương đương với 10 mg perindopril arginine) /indapamid 2,5 mg.

Đánh giá về huyết áp, sự khác biệt giữa hai nhóm được phân ngẫu nhiên, là $-5,8\text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) với huyết áp tâm thu và $-2,3\text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6; -0,9)$, $p = 0,0004$) cho huyết áp tâm trương, trong đó nhóm dùng perindopril/indapamide được kiểm soát tốt hơn.

Liên quan tới Perindopril

Perindopril có tác dụng trên tất cả các mức độ của tăng huyết áp, từ nhẹ tới trung bình hoặc nặng. Sự giảm huyết áp động mạch tâm thu và tâm trương đạt được ở cả tư thế nằm cũng như tư thế đứng.

Tác dụng chống tăng huyết áp sau khi dùng một liều sẽ đạt được tối đa trong vòng 4 đến 6 giờ và kéo dài trong 24 giờ.

Tác dụng phong bế men chuyển sau 24 giờ vẫn đạt ở mức cao, còn khoảng 80%.

Với những bệnh nhân có đáp ứng với thuốc, huyết áp sẽ được bình thường sau khoảng 1 tháng và duy trì được mà không có hiện tượng quen thuốc nhanh.

Việc ngừng dùng thuốc không gây tác dụng hồi ứng trên huyết áp.

Perindopril có tính chất giãn mạch và phục hồi tính đàn hồi của các mạch máu chính, sửa chữa những thay đổi về hình thái mô học trong các động mạch tạo lực cản và làm giảm sự phì đại của tâm thất trái.

Khi cần thiết, dùng thêm thuốc lợi tiểu thiazide sẽ cho tác dụng hiệp đồng cộng.

Phối hợp một thuốc ức chế men chuyển với thuốc lợi tiểu thiazide sẽ làm giảm nguy cơ hạ kali máu do thuốc lợi tiểu khi dùng riêng.

Liên quan tới indapamide

Dùng theo đơn trị liệu, indapamide có tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài trong 24 giờ. Tác dụng này đạt được ngay với các liều mà tác dụng lợi tiểu là thấp nhất.

Tác dụng chống tăng huyết áp của indapamide tỷ lệ thuận với mức độ cải thiện chức năng của động mạch và mức độ giảm sức cản của toàn bộ hệ mạch máu ngoại vi.

Indapamide làm giảm phì đại tâm thất trái.

Khi dùng quá liều thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu có liên quan đến thiazide, thì tác dụng chống tăng huyết áp duy trì ở mức bình nguyên trong khi các tác dụng có hại lại tăng. Vậy nếu điều trị không có hiệu quả, thì không nên tăng liều.

Hơn nữa, ở các bệnh nhân tăng huyết áp dùng thuốc ngắn ngày, trung bình và dài ngày, thấy indapamide:

- Không ảnh hưởng tới chuyển hoá lipid (triglyceride, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol).
- Không có ảnh hưởng tới chuyển hoá hydrat carbon, ngay cả ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường.

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

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

ONTARGET nghiên cứu trên bệnh nhân có tiền sử về tim mạch và tai biến, hoặc tiểu đường tuýp 2 kèm biến chứng tiểu đường. VA NEPRON-D nghiên cứu trên những bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và bệnh thận do bệnh tiểu đường. Những nghiên cứu này chỉ ra rằng không có ảnh hưởng nghiêm trọng lên thận và/hoặc tim mạch hoặc tỉ lệ tử vong, trong khi quan sát thấy tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp. Với những đặc tính được lực tương tự, kết quả cũng chỉ ra rằng có sự liên quan của chất ức chế ACE và ức chế thụ thể angiotensin II. Những chất ức chế ACE và ức chế thụ thể angiotensine II vì thế không nên được sử dụng đồng thời ở những bệnh nhân đái tháo đường.

ALTITUDE là nghiên cứu được thiết kế để đánh giá lợi ích khi dùng aliskiren chung với thuốc ức chế ACE hoặc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị tiểu đường tuýp 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này bị chấm dứt sớm vì tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng nặng. Biến chứng tim mạch và đột quỵ xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm sử dụng aliskiren so với nhóm dùng giả dược; và các tác dụng phụ nghiêm trọng (tăng kali máu, tăng huyết áp và rối loạn chức năng thận) được thông báo thường xuyên hơn ở nhóm sử dụng aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

Bệnh nhân trẻ em

Hiện chưa có dữ liệu về việc sử dụng perindopril/indapamide 5mg/1.25mg ở trẻ em.

Đặc tính dược động học:

Liên quan đến Perindopril/indapamide 5mg/1.25mg

Phối hợp perindopril với indapamide không làm thay đổi tính chất dược động học của cả hai thuốc so với khi sử dụng riêng rẽ.

Liên quan tới Perindopril

Hấp thu và sinh khả dụng

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

Việc ăn thức ăn làm giảm sự chuyển hóa thành perindoprilat. Vì vậy, để tăng sinh khả dụng, perindopril arginine nên được dùng theo đường uống một lần một ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Perindopril là một thuốc dạng tiền chất. Có 27% lượng perindopril uống vào chuyển hóa vào dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính là perindoprilat. Ngoài chất perindoprilat có hoạt tính, perindopril còn tạo ra 5 chất chuyển hóa khác đều không có hoạt tính. Nồng độ cực đại của perindoprilat xuất hiện trong vòng 3-4 giờ.

Thải trừ

Perindoprilat được đào thải qua nước tiểu và thời gian bán thải còn lại của phần không liên kết với protein là khoảng 17 giờ, tạo ra trạng thái ổn định kéo dài trong vòng 4 ngày.

Tuyến tính/không tuyến tính

Đã chứng minh là có quan hệ tuyến tính giữa liều dùng perindopril và nồng độ chất này trong huyết tương.

Các đối tượng đặc biệt

Người già:

Sự đào thải perindoprilat giảm ở người có tuổi, và cả ở những bệnh nhân suy tim hay suy thận.

Suy thận:

Việc hiệu chỉnh liều dùng trong trường hợp suy thận là cần thiết, và mức hiệu chỉnh phụ thuộc vào mức độ suy thận (độ thanh thải creatinine).

Trong trường hợp chạy thận:

Độ thanh thải perindoprilat qua thẩm tách là 70mL/phút.

Xơ gan

Động học của perindopril thay đổi ở bệnh nhân xơ gan: độ thanh lọc qua gan của dạng tiền chất (perindopril) sẽ giảm một nửa ở người xơ gan. Tuy nhiên, lượng perindoprilat được tạo thành không bị giảm và do đó không cần điều chỉnh liều dùng.

Liên quan tới Indapamide

Hấp thu

Indapamid hấp thu nhanh và hoàn toàn qua ống tiêu hoá. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở người đạt được vào khoảng một giờ sau khi uống thuốc.

Phân bố

Gắn 79% vào protein huyết tương.

Chuyển hóa và thải trừ

Thời gian bán thải trong khoảng 14 và 24 giờ (trung bình 18 giờ). Dùng liên tục không gây tích lũy thuốc. Đào thải chủ yếu qua nước tiểu (70% của liều dùng) và qua phân (22% của liều dùng) dưới dạng các chất chuyển hóa mất hoạt tính.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Dược động học của indapamide không thay đổi ở bệnh nhân suy thận.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Prenewel Neo có độc tính tăng nhẹ so với các thành phần của nó. Các biểu hiện ở thận đường như không rõ ràng ở chuột. Tuy nhiên, sự kết hợp này gây độc tính dạ dày-ruột ở chó và tác động độc hại lên chuột mẹ đường như tăng lên ở chuột con (so với perindopril).

Tuy nhiên, những tác dụng phụ này được thể hiện ở mức liều tương ứng với giới hạn an toàn rất rõ rệt khi so sánh với liều điều trị được sử dụng.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng được thực hiện riêng biệt giữa perindopril và indapamide không cho thấy khả năng gây độc gen hoặc gây ung thư. Các nghiên cứu về độc tính sinh sản cho thấy không có độc tính trên phôi hoặc gây quái thai và khả năng sinh sản không bị suy giảm.

Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

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

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

KRKA, D.D., NOVO MESTO
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto, SLOVENIA

Cơ sở đăng ký thuốc:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM
TENAMYD**

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

