

661102

Manufactured by: **KRKA, D.D.**, Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia  
Registered by: **TENAMYO PHARMA CORP**

Sản xuất bởi: **KRKA, D.D., NOVO MESTO**, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia  
Đăng ký bởi: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TENAMYO**

Each tablet contains 8 mg perindopril tert-butylamine equivalent to 6.68mg perindopril and 2.5 mg indapamide.  
**FOR INDICATION, CONTRAINDICATION, PRECAUTION AND RECOMMENDED DOSAGE SEE ENCLOSED PACKAGE INSERT.**  
Keep out of the sight and reach of children. Read carefully the package leaflet insert before use. Do not use after the expiry date stated on the packaging.  
Store in the original package, cool and dry place below 30°C. Protect from light.  
Contains lactose.  
See leaflet for further information. On physician's prescription, only.

Hộp 3 vỉ x 10 viên  
Mỗi viên nên chứa: 8 mg perindopril tert-butylamine tương đương với 6,68mg perindopril và 2,5 mg indapamide.  
**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**  
**Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác:** xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.  
Bảo quản trong bao bì, nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.  
Số lô SX, NSX, HD xem SGK: "Batch No.", "Mfg.date", "Exp.date" trên bao bì.  
Thuốc bán theo đơn

xxxxxx

3 Blisters x 10 tablets

**Prenewel® 8 mg/2.5 mg tablets**


**Prenewel® tablets**

**Perindopril tert-butylamine/ Indapamide**

3 Blisters x 10 tablets  
Oral use

Visa No.: VN-0000-00

Batch No.: 3 3 3  
Mfg. Date: 3 3 3  
Exp. Date: 4 4 4



**Prenewel 8 mg/2.5 mg tablets**

3 Blisters x 10 tablets



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

Lần đầu: 20/08/2019

Batch No.: Mfg. Date: Exp. Date:  
Visa No.: VN-0000-00

**Prenewel 8 mg/2.5 mg tablets**  
8 mg perindopril tert-butylamine equivalent to 6.68mg perindopril and 2.5 mg indapamide.  
Manufactured by: **KRKA, D.D.**, **NOVO MESTO, Slovenia**  
Registered by: **TENAMYO PHARMA CORP**

**Prenewel 8 mg/2.5 mg tablets**  
8 mg perindopril tert-butylamine equivalent to 6.68mg perindopril and 2.5 mg indapamide.  
Manufactured by: **KRKA, D.D.**, **NOVO MESTO, Slovenia**  
Registered by: **TENAMYO PHARMA CORP**



**Hướng dẫn sử dụng**

R<sub>x</sub> Thuốc bán theo đơn

**PRENEWEL 4 MG/1.25 MG TABLETS**  
**PRENEWEL 8 MG/2.5 MG TABLETS**  
**Perindopril tert-butylamine/ Indapamide**

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

**Thành phần:**

**Dược chất :** Perindopril tert-butylamine và Indapamide

Prenewel 4mg/1.25 mg tablets: Mỗi viên nén chứa 4 mg Perindopril tert-butylamine tương đương với 3,34 mg perindopril và 1,25 mg Indapamide.

Prenewel 8mg/2.5 mg tablets: Mỗi viên nén chứa 8 mg Perindopril tert-butylamine tương đương với 6,68 mg perindopril và 2,5 mg Indapamide

**Tá dược :** Calci chloride hexahydrate, Lactose monohydrate, Crospovidone, Microcrystalline cellulose, Natri hydrogen carbonate, Colloidal hydrated silica, Magie Stearate.

**Dạng bào chế:** viên nén.

**Chỉ định:**

Điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân không được kiểm soát huyết áp đầy đủ bằng cách dùng riêng lẻ perindopril.

**Cách dùng, liều dùng:**

**Cách dùng:**

Dùng đường uống.

**Liều dùng:**

**Prenewel 4 mg/1.25 mg tablets**

Uống một viên Prenewel 4 mg/1.25 mg tablets mỗi ngày, tốt nhất là uống vào buổi sáng và trước bữa ăn.

Nếu có thể, tính toán liều lượng chuẩn theo từng hoạt chất cho mỗi bệnh nhân được khuyến cáo. Prenewel 4 mg/1.25 mg tablets nên được sử dụng khi huyết áp không được kiểm soát bởi Prenewel 2 mg/0.625 mg tablets.

Tùy trường hợp lâm sàng thích hợp, có thể cân nhắc thay trực tiếp từ đơn trị liệu (thuốc một hoạt chất) sang dùng Prenewel 4 mg/1.25 mg tablets.

**Prenewel 8 mg/2.5 mg tablets**

Liều thường dùng là một viên Prenewel 8 mg/2.5 mg duy nhất mỗi ngày, tốt nhất là uống vào buổi sáng và trước bữa ăn.

**Người già**

Điều trị Prenewel 4 mg/1.25 mg tablets nên được bắt đầu sau khi xem xét đáp ứng huyết áp và chức năng của thận.

Ở người già, creatinine huyết tương được điều chỉnh liên quan đến tuổi, cân nặng và giới tính. Người già có thể được điều trị với Prenewel 8 mg/2.5 mg tablets nếu chức năng thận bình thường và sau khi xem xét đáp ứng huyết áp.

**Bệnh nhân suy thận**

Đối với những bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh lọc creatinine 30 - 60 ml/phút), khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thích hợp.

Đối với những bệnh nhân suy thận nặng và trung bình (độ thanh lọc creatinine dưới 60 ml/phút), phải chống chỉ định với Prenewel 8 mg/2.5 mg tablets.

Đối với những bệnh nhân có độ thanh lọc từ 60 ml/phút trở lên, không cần phải thay đổi liều lượng.

Phải định kỳ kiểm tra hàm lượng creatinin và kali.

**Bệnh nhân suy gan**

Chống chỉ định với bệnh nhân suy gan nặng.

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan trung bình.

**Trẻ em**

Không nên dùng Prenewel cho trẻ em và thanh thiếu niên vì chưa xác định được hiệu lực và độ an toàn của perindopril/indapamide, dù dùng riêng từng hoạt chất hoặc dạng phối hợp.

**Chống chỉ định:**

**Liên quan tới perindopril:**

- Nhạy cảm với perindopril hay với các chất ức chế ACE.  
- Có tiền sử phù mạch (phù Quincke) liên quan tới việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển trước đó.

- Phù mạch di truyền hoặc tự phát.

- Phụ nữ đang mang thai vào thai kỳ thứ hai và thứ ba.

- Kết hợp Prenewel với sản phẩm chứa aliskiren được chống chỉ định ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1.73 m).

**Liên quan tới indapamide:**

- Nhạy cảm với indapamide hoặc với sulphonamide khác;

- Suy thận nặng (độ thanh lọc creatinine dưới 30 ml/phút);

- Bệnh não gan;

- Suy gan nặng;

- Hạ kali máu;

- Không nên kết hợp thuốc này với chất không chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh.

- Phụ nữ thời kỳ cho con bú.

**Liên quan tới Prenewel:**

- Nhạy cảm với các tá dược.

Prenewel 8 mg/2.5 mg tablets chống chỉ định với những bệnh nhân suy thận nặng và trung bình (độ thanh lọc creatinine 60 ml/phút).

Prenewel không nên sử dụng ở bệnh nhân:

- Bệnh nhân thẩm tách máu.

- Những bệnh nhân suy tim mất bù chưa điều trị.

**Cảnh báo và thận trọng:**

**Cảnh báo chung với perindopril and indapamide:**

**Lithium:** khuyến cáo không được kết hợp lithium với perindopril và indapamide.

**Liên quan tới perindopril:**

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

Có bằng chứng chỉ ra rằng sự kết hợp sử dụng chất ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ giảm huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Vì vậy khuyến cáo không sử dụng hệ ức chế kép này.

**Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt:**

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được thông báo ở bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế ACE. Perindopril nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh collagen mạch máu, điều trị ức chế miễn dịch, điều trị với allopurinol hoặc procainamide, hoặc kết hợp.

**Quá mẫn/phù mạch**

Phù mắt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn hoặc/và thanh quản hiếm khi gặp ở bệnh nhân dùng ức chế chuyển hóa angiotensin, bao gồm perindopril. Có thể xảy ra trong suốt quá trình điều trị. Nhanh chóng dừng thuốc và theo dõi bệnh nhân đến khi hết phù. Khi xảy ra phù khu trú ở mắt và môi thì tác dụng phụ thường xuyên giảm không cần điều trị, dù có thể dùng thuốc kháng histamin để làm nhẹ bớt triệu chứng.

Phù mạch kết hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi lưỡi, hầu và thanh quản bị phù có thể làm tắc đường thở, cần tiêm ngay dưới da adrenalin 1/1000 (0,3ml-0,5ml) và kèm các cách điều trị thích hợp khác.

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

Hiếm gặp các trường hợp kéo dài các phản ứng dạng phản vệ nguy hiểm tới tính mạng ở người dùng thuốc ức chế men chuyển trong khi tiến hành giải mẫn cảm nọc côn trùng (ong, ong bò vẽ). Cần bắt đầu dùng thận trọng thuốc ức chế men chuyển cho bệnh nhân dị ứng đang cần giải mẫn cảm và phải cầm thuốc trước khi sử dụng phương pháp giải mẫn cảm ở các bệnh nhân cần dùng cả thuốc ức chế men chuyển và cả phương pháp giải mẫn cảm.

**Phản ứng phản vệ ở những bệnh nhân thẩm tách LDL:**

Hiếm gặp các trường hợp phản ứng dạng phản vệ đe dọa tính mạng ở người vừa dùng thuốc ức chế men chuyển vừa thẩm tách với màng có tính thẩm cao hoặc thẩm tách LDL-cholesterol bằng hấp phụ với dextran sulfat. Có thể tránh các phản ứng này bằng cách tạm thời ngừng liệu pháp điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trước khi thẩm tách LDL.

**Bệnh nhân thẩm phân máu:**

Phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân chạy thận với màng flux cao (ví dụ AN69®) và điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển.

**Thuốc lợi tiểu giữ kali, muối kali**

Kết hợp perindopril và thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc muối kali không được khuyến cáo.

**Liên quan đến indapamide**

Khi chức năng gan bị suy yếu, các thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan thiazide có thể gây ra bệnh não gan, cần ngưng thuốc ngay lập tức.

**Thận trọng khi sử dụng:**

**Thận trọng chung với perindopril and indapamide:**

**Suy thận:**

Liên quan đến suy thận nặng (độ thanh lọc creatinin < 30 ml/phút), chống chỉ định dùng Prenewel 4 mg/1.25 mg và Prenewel 8 mg/2.5 mg tablets.

Trong trường hợp suy thận trung bình (độ thanh lọc creatinin < 60 ml/phút), chống chỉ định Prenewel 8 mg/2.5 mg tablets

Ở những bệnh nhân cao huyết áp mà không bị tổn thương thận từ trước và xét nghiệm máu cho thấy suy chức năng thận, nên dùng điều trị, và bắt đầu lại với liều thấp hoặc chỉ dùng thuốc có một thành phần.

Với các bệnh nhân này, định kỳ kiểm tra nồng độ kali và creatinin sau 2 tuần điều trị và sau đó cứ 2 tháng kiểm tra 1 lần trong thời kỳ ổn định điều trị.

Suy thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân suy tim nặng hoặc suy thận tiềm ẩn bao gồm hẹp động mạch thận.

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

**Hạ huyết áp và thiếu hụt nước, chất điện giải**

Có nguy cơ hạ huyết áp đột ngột ở người đã từng có thiếu hụt natri (đặc biệt là ở bệnh nhân có hẹp động mạch thận). Vì vậy, cần tiến hành kiểm tra một cách hệ thống các xét nghiệm và dấu hiệu lâm sàng về thiếu hụt điện giải và nước, có thể gặp hiện tượng nôn và tiêu chảy xảy ra. Theo dõi thường xuyên điện giải trong huyết tương của các bệnh nhân này.

Nếu hạ huyết áp rõ rệt, phải cần đến truyền tĩnh mạch đầy đủ dung dịch NaCl đẳng trương.

Vấn có thể tiếp tục điều trị bình thường nếu chỉ có hạ huyết áp thoáng qua. Sau khi thiết lập lại thể tích máu đầy đủ và kiểm soát được huyết áp, có thể bắt đầu điều trị lại, hoặc với liều thấp hơn hoặc chỉ dùng thuốc một thành phần.

**Hàm lượng kali:**

Phối hợp perindopril với indapamide không ngăn ngừa được sự khởi đầu giảm kali máu, đặc biệt ở bệnh nhân tiểu đường hoặc người có bệnh thận. Cũng như với mọi thuốc hạ huyết áp có chứa thuốc lợi niệu, cần tiến hành theo dõi thường xuyên hàm lượng kali trong huyết tương.

**Lactose:**

Prenewel không nên dùng ở những bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp, không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

**Liên quan tới perindopril**

**Ho:**

Dùng thuốc ức chế men chuyển có gặp ho khan, có đặc điểm là dai dẳng nhưng hết ho sau khi ngừng thuốc. Cần cân nhắc đến nguyên nhân do thuốc khi gặp triệu chứng này. Nếu thấy vấn cần phải dùng thuốc ức chế men chuyển, thì nên cân nhắc việc tiếp tục dùng thuốc.

**Trẻ em:**

Chưa xác định được hiệu lực và độ dung nạp của perindopril ở trẻ em cũng như thanh thiếu niên khi dùng riêng thuốc một thành phần hoặc trong công thức thuốc phối hợp.

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

Đã quan sát thấy rõ hiện tượng kích thích hệ renin-angiotensin-aldosterone, đặc biệt khi mất nhiều điện giải và nước (ở các bệnh nhân tuân thủ nghiêm ngặt theo chế độ ăn thiếu natri hoặc dùng dài ngày thuốc lợi niệu), ở bệnh nhân vốn dĩ huyết áp đã thấp, khi có hẹp động mạch thận, suy tim sung huyết hoặc xơ gan kèm phù và cổ trướng.

Phong bế hệ renin-angiotensin-aldosteron bằng thuốc ức chế men chuyển có thể gây giảm đột ngột huyết áp, đặc biệt vào lúc bắt đầu dùng thuốc và trong 2 tuần đầu điều trị và/hoặc tăng hàm lượng creatinin trong huyết tương, chứng tỏ có suy thận chức năng, thỉnh thoảng có thể khởi đầu xảy ra cấp tính, mặc dù là hiếm và thời gian khởi đầu có thể thay đổi.

Trong các trường hợp này, cần bắt đầu điều trị bằng liều thấp hơn rồi tăng dần liều.

*Người cao tuổi:*

Kiểm tra chức năng thận và mức kali huyết trước khi bắt đầu điều trị. Liều khởi đầu cần điều chỉnh tùy thuộc đáp ứng của huyết áp, đặc biệt khi có hao hụt điện giải và nước, để tránh sự khởi đầu đột ngột của cơn hạ huyết áp.

*Bệnh nhân xơ vữa động mạch:*

Vì có thể có nguy cơ hạ huyết áp ở mỗi bệnh nhân, cần có chăm sóc đặc biệt với những bệnh nhân có bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ hoặc suy tuần hoàn não và phải khởi đầu điều trị bằng liều thấp.

*Tăng huyết áp động mạch thận:*

Điều trị tăng huyết áp động mạch thận là phục hồi tưới máu. Tuy nhiên, thuốc ức chế men chuyển có thể có ích với người có tăng áp lực động mạch thận đang chờ phẫu thuật điều chỉnh hoặc khi cách phẫu thuật này không tiến hành được.

*Các đối tượng khác có nguy cơ:*

Với bệnh nhân có suy tim nặng (độ IV) hoặc bị tiểu đường phụ thuộc insulin (có khuynh hướng tự phát làm tăng hàm lượng kali), thì cần bắt đầu điều trị dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc và liều khởi đầu phải giảm bớt do đó. Prenewel 8mg/2.5 mg không phù hợp để bắt đầu điều trị. Không nên ngừng điều trị với thuốc phong bế beta ở người tăng huyết áp có suy mạch vành: nên thêm thuốc ức chế men chuyển dùng cùng thuốc phong bế beta.

*Bệnh nhân tiểu đường:*

Nồng độ đường huyết trong máu nên được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân tiểu đường trước đó đã được điều trị bằng thuốc uống điều trị tiểu đường hoặc insulin, cụ thể trong suốt tháng đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

*Phẫu thuật:*

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. Vì vậy, cần 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 / phi đại cơ tim:*

Thuốc ức chế men chuyển nên cảnh báo ở những bệnh nhân có tắc nghẽn tâm thất trái.

*Suy gan:*

Hiếm khi, các chất ức chế men chuyển liên quan tới hội chứng bắt đầu là vàng da ứ mật và tiến triển đến hoại tử gan cấp và (đôi khi) gây tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa rõ. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển, mà bị vàng da hoặc tăng men gan cao nên ngưng thuốc ức chế men chuyển và theo dõi.

*Tăng kali máu*

Tăng kali máu xảy ra với bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển, bao gồm perindopril. Những yếu tố nguy cơ tăng kali máu bao gồm suy thận, thận yếu, tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường, các hiện tượng gian phát, mất nước, suy tim cấp mất bù, nhiễm toan chuyển hóa và kết hợp đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolactone, eplerenone, triamterene, hoặc amiloride), thực phẩm bổ sung kali, muối thay thế chứa kali; hoặc những bệnh nhân dùng thuốc khác liên quan đến tăng kali huyết thanh (ví dụ heparin). Sử dụng thực phẩm bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, hoặc muối thay thế chứa kali đặc biệt ở bệnh nhân suy thận có thể làm tăng kali máu. Tăng kali gây ra loạn nhịp nghiêm trọng và có thể gây tử vong.

Nếu sự kết hợp trên là cần thiết, nên thận trọng và theo dõi nồng độ kali máu.

*Liên quan tới indapamide:*

*Cân bằng điện giải và nước:*

*Mức natri:*

Cần kiểm tra mức natri máu trước khi khởi đầu điều trị, sau đó là kiểm tra đều đặn định kỳ. Mọi thuốc lợi niệu đều có thể gây giảm hàm lượng natri và có thể dẫn tới hậu quả nghiêm trọng. Sự giảm mức natri lúc đầu có thể không có triệu chứng, vì vậy cần thiết phải kiểm tra đều đặn. Nếu bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, như người cao tuổi và người xơ gan thì cần phải xét nghiệm mức natri thường xuyên hơn.

*Mức kali:*

Thiếu hụt kali kèm hạ kali máu là nguy cơ lớn nhất với các thuốc lợi niệu nhóm thiazid và có liên quan tới thiazid. Nguy cơ khởi đầu của sự giảm hàm lượng kali (< 3,4mmol/lít) cần được ngăn ngừa ở một số đối tượng có nguy cơ, như người cao tuổi hoặc người suy dinh dưỡng, dù có hay không dùng nhiều loại thuốc, người xơ gan kèm phù và cổ trướng, người suy mạch vành, người bệnh tim. Trong những trường hợp này, sự giảm kali máu sẽ làm tăng độc tính với tim của glycosid trợ tim và làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

*Kéo dài đoạn QT:*

Bệnh nhân nào có đoạn QT kéo dài cũng dễ bị nguy cơ, dù rằng bất thường về điện tâm đồ có nguồn gốc di truyền hoặc do thuốc. Sự giảm kali máu, cũng như chậm nhịp tim là yếu tố bồi thêm vào sự khởi đầu của các rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt là xoắn đỉnh và có thể gây tử vong.

Trong mọi trường hợp, cần phải kiểm tra nồng độ kali máu. Kiểm tra lần đầu về nồng độ kali máu cần tiến hành trong tuần lễ đầu sau khi bắt đầu điều trị.

Nếu phát hiện có hàm lượng thấp kali, cần tìm cách điều chỉnh.

*Mức Calci:*

Các thuốc lợi niệu nhóm thiazid và có liên quan tới thiazid có thể làm giảm bài tiết kali qua nước tiểu và gây tăng nhẹ và tạm thời mức calci trong huyết tương. Tăng rõ mức calci có thể có liên quan tới cường tuyến phó giáp trạng mà chưa

được chẩn đoán. Trong những trường hợp đó, cần ngừng điều trị trước khi xét nghiệm chức năng tuyến phó giáp trạng.

*Glucose máu:*

Theo dõi glucose máu rất quan trọng ở người bệnh tiểu đường, đặc biệt khi mức kali máu hạ thấp.

*Uric acid:*

Bệnh nhân có mức acid uric máu tăng có thể có tăng khuynh hướng gặp các cơn bệnh gút.

*Chức năng thận và thuốc lợi tiểu:*

Các thuốc lợi niệu nhóm thiazid và có liên quan tới thiazid chỉ có hiệu lực tối đa khi chức năng thận bình thường hoặc chỉ bị suy giảm nhẹ (mức creatinin thấp hơn khoảng 25mg/lít, tức là 220micromol/lít cho người lớn).

Với người cao tuổi, giá trị của mức creatinin trong huyết tương được điều chỉnh có tính đến tuổi tác, thể trọng và giới tính của bệnh nhân, dựa theo công thức Cockcroft:  $Cl \text{ creatinin} = (140 - \text{số tuổi}) \times \text{thể trọng} / 0,814 \times \text{mức creatinin huyết tương}$ .

Trong đó:

- Tuổi tính theo năm.

- Thể trọng theo kg.

- Creatinin huyết tương theo micromol/lít.

Công thức trên thích hợp dùng cho nam giới cao tuổi, nhưng với nữ cần nhân kết quả với 0,85.

Giảm khối lượng tuần hoàn do mất nước và natri gây nên do dùng thuốc lợi niệu khi khởi đầu điều trị, sẽ dẫn tới giảm độ lọc của cầu thận. Hậu quả có thể làm tăng hàm lượng urê và creatinin trong máu. Suy chức năng thận tạm thời không để lại hậu quả ở người có chức năng thận bình thường, nhưng tuy vậy có thể làm xấu đi chứng suy thận đã có từ trước.

*Vận động viên:*

Vận động viên cần lưu ý là chế phẩm này chứa một hoạt chất có thể gây phản ứng dương tính với các test thử Dopng.

**Phụ nữ có thai và cho con bú:**

**Thời kỳ mang thai:**

*Liên quan tới perindopril:*

Sử dụng thuốc ức chế men chuyển không được khuyến cáo trong suốt quý đầu của thai kỳ. Chống chỉ định dùng Prenewel trong quý hai và quý ba của thai kỳ. Không có kết luận về những dị tật do thuốc ức chế men chuyển trong quý đầu thai kỳ; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nhỏ của nguy cơ. Nếu điều trị thuốc ức chế men chuyển là cần thiết, những bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay đổi điều trị hạ huyết áp bằng thuốc khác an toàn cho phụ nữ có thai.

Khi được chẩn đoán mang thai, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển nên ngừng ngay lập tức, và nên thay thế bằng liệu pháp thích hợp khác.

Dùng thuốc ức chế men chuyển vào quý hai và quý ba của thai kỳ gây ra tác hại trên thai như giảm chức năng thận, thiếu ối, làm chậm sự cốt hóa hộp sọ và có độc tính ở trẻ sơ sinh như suy thận, giảm huyết áp, giảm kali máu. Nếu đã sử

dụng thuốc ức chế men chuyển từ quý hai của thai kỳ, khuyến cáo siêu âm để kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Đối với trẻ sơ sinh mà người mẹ có dùng thuốc ức chế men chuyển thì cần theo dõi chặt chẽ hiện tượng giảm huyết áp.

*Liên quan tới indapamide:*

Dùng thuốc lợi tiểu trong suốt quý ba của thai kỳ có thể làm giảm thể tích huyết tương ở người mẹ cũng như máu qua nhau thai, nó gây ra thiếu máu cục bộ ở phôi thai và sự tăng trưởng của bào thai. Hơn nữa, hiếm gặp trường hợp hạ huyết áp và giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh.

**Thời kỳ cho con bú:**

Prenewel chống chỉ định đối với phụ nữ cho con bú.

*Liên quan tới perindopril:*

Perindopril không được khuyến cáo và nên có liệu pháp điều trị thay thế trong suốt thời kỳ cho con bú.

*Liên quan tới indapamide:*

Indapamide được bài tiết qua sữa mẹ. Indapamid thuộc nhóm sulfonamid với nguy cơ dị ứng và vàng da nhân não, hạ kali máu.

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

Prenewel thường không ảnh hưởng đến sự tỉnh táo nhưng những phản ứng khác như là chóng mặt, mệt mỏi liên quan đến hạ huyết áp có thể xảy ra ở vài bệnh nhân. Khả năng lái xe và vận hành máy móc bị ảnh hưởng nếu bị tác động bởi thuốc.

**Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

*Liên quan tới perindopril và indapamide:*

*Những cách phối hợp không khuyến cáo:*

Lithium: tăng nồng độ lithium huyết thanh có hồi phục và tăng độc tính đã được báo cáo trong quá trình dùng đồng thời lithium với chất ức chế men chuyển. Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ lithium và làm tăng độc tính của lithium với những chất ức chế men chuyển. Sử dụng kết hợp perindopril và indapamide với lithium không được khuyến cáo nhưng nếu cần thiết, phải theo dõi nồng độ lithium trong máu.

*Những cách phối hợp cần thận trọng đặc biệt:*

- Baclofen: làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Theo dõi huyết áp và chức năng thận, và điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp nếu cần thiết.

- Thuốc kháng viêm không steroid NSAIDs (bao gồm a xít acetylsalicylic liều cao): Khi kết hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc kháng viêm không steroid (ví dụ a xít acetylsalicylic, thuốc ức chế COX-2 và các thuốc NSAIDs không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp có thể bị suy giảm.

- Kết hợp thuốc ức chế men chuyển và NSAIDs có thể làm xấu đi chức năng thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali máu.

*Những cách phối hợp cần thận trọng:*

- Thuốc chống trầm cảm Imipramine (loại ba vòng), những thuốc an thần: làm tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng (hiệu ứng cộng)

- Corticosteroids, tetracosactide: làm giảm tác dụng hạ huyết áp (giữ muối và nước do corticosteroids).



bradykinin (là chất làm giãn mạch) để thành các heptapeptid mất hoạt tính.

Kết quả là:

- Làm giảm tiết aldosterone.
- Làm tăng hoạt tính renin huyết tương, vì aldosterone không kéo dài tác dụng phân hồi âm tính.
- Làm giảm tổng sức cản ngoại biên mà tác động ưu tiên trên hệ mạch máu của cơ và của thận, mà không kèm tích muối và nước hoặc phản xạ nhịp tim nhanh khi dùng dài ngày.

Tác dụng làm hạ huyết áp đạt được cả ở bệnh nhân có nồng độ renin thấp hoặc bình thường.

Perindopril có hiệu lực là nhờ chất chuyển hoá perindoprilat còn hoạt tính. Các chất chuyển hoá khác không có hoạt tính.

Perindopril làm giảm công tim do:

- Làm giãn tĩnh mạch, có thể do làm thay đổi chuyển hoá của các prostaglandin: làm giảm tiền gánh.
  - Làm giảm tổng sức cản ngoại biên: giảm hậu gánh.
- Những nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân suy tim cho thấy:
- Có giảm áp lực bơm của tâm thất phải và trái.
  - Giảm sức cản của mạch máu ngoại biên.
  - Làm tăng cung lượng tim và cải thiện chỉ số tim.
  - Tăng dòng máu ở vùng cơ.

Test luyện tập cũng cho cải thiện về kết quả.

Liên quan tới Indapamide:

Indapamid là dẫn xuất sulfonamide có nhân indol, có liên hệ về dược lý với nhóm lợi niệu thiazid.

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

Tác dụng dược lực:

Liên quan tới Prenalene

Ở người tăng huyết áp không kể tuổi tác, Prenalene có tác dụng hạ huyết áp tâm thu và tâm trương cả khi nằm ngửa hoặc khi đứng.

Tác dụng hạ huyết áp có tác dụng trong 24 giờ. Giảm huyết áp đạt được sau khi điều trị dưới 1 tháng mà không xảy ra hiện tượng quen thuốc nhanh; khi dùng thuốc không thấy có sự tái diễn. Trong những thử nghiệm lâm sàng, nếu phối hợp perindopril và indapamide gây tác dụng hiệp đồng làm tăng tác dụng giảm huyết áp, có liên quan tới hiệu lực của mỗi thuốc khi dùng riêng rẽ.

PICXEL, một thử nghiệm đa trung tâm có thiết kế nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi đã đánh giá trên siêu âm tim ảnh hưởng của kết hợp perindopril/indapamide lên phi đại thất trái so với điều trị bằng enalapril riêng rẽ.

Trong PICXEL, những bệnh nhân cao huyết áp có phi đại thất trái (định nghĩa chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> ở nam và > 100 g/m<sup>2</sup> ở nữ) được chọn ngẫu nhiên uống perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg hoặc enalapril 10 mg một ngày cho một đợt điều trị 1 năm. Liều được điều chỉnh theo kiểm soát huyết áp, lên đến perindopril 8 mg và indapamide 2.5 mg hoặc enalapril 40 mg một lần mỗi ngày. Chỉ 34% đối tượng duy trì điều trị với perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg (so với 20% dùng enalapril 10 mg).

Khi kết thúc điều trị, LVMI đã giảm có ý nghĩa ở nhóm dùng perindopril/indapamide (-10.1 g/m<sup>2</sup>) hơn là nhóm dùng enalapril (-1.1 g/m<sup>2</sup>). Sự khác nhau 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/cao hơn so với liều được phép của sản phẩm này.

Hiệu quả tốt hơn trên LVMI đã đạt được với perindopril 8 mg/indapamide 2.5 mg.

Liên quan đến huyết áp, sự khác nhau trung bình của huyết áp được ước tính giữa các nhóm ngẫu nhiên tương ứng là -5.8 mmHg (95% CI (-7.9, -3.7), p < 0.0001) cho huyết áp tâm thu và -2.3 mmHg (95% CI (-3.6, -0.9), p = 0.0004) cho huyết áp tâm trương và có phần nghiêng về nhóm perindopril/indapamide.

Liên quan tới Perindopril

Perindopril có hiệu lực với mọi mức độ của tăng huyết áp, từ nhẹ tới trung bình hoặc nghiêm trọng. Có quan sát thấy giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở tư thế nằm và cả khi đứng.

Tác dụng làm hạ huyết áp sau khi dùng một liều sẽ đạt được tối đa giữa giờ thứ 4 và giờ thứ 6, giữ được tác dụng trong 24 giờ.

Phong bế men chuyển ở mức độ cao tồn tại sau 24 giờ và còn khoảng 80%. Với những bệnh nhân đáp ứng với thuốc, huyết áp sẽ trở lại bình thường sau 1 tháng và duy trì được mà không có hiện tượng quen thuốc nhanh.

Khi ngừng thuốc, không gặp hiện tượng tái diễn về tăng huyết áp. Perindopril có tính chất làm giãn mạch và phục hồi tính đàn hồi của các thân động mạch chính, có tác dụng sửa chữa những thay đổi về hình thái mô học trong các động mạch gây ra sức cản và làm giảm sự phi đại của tâm thất trái.

Khi cần thiết, dùng thêm thuốc lợi niệu thiazid sẽ cho tác dụng hiệp đồng. Phối hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc lợi niệu thiazid sẽ làm giảm nguy cơ làm hạ kali máu xảy ra khi dùng riêng rẽ thuốc lợi niệu.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

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

ONTARGET nghiên cứu trên bệnh nhân có tiền sử về tim mạch và tai biến, hoặc tiểu đường tuýp 2 kèm biến chứng tiểu đường. VANEPHROND 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 dược 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 angiotensin 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.

Liên quan tới indapamide

Dùng riêng rẽ, indapamide có tác dụng làm hạ huyết áp kéo dài trong 24 giờ. Tác dụng này đạt được ngay với các liều mà tính chất lợi niệu của thuốc còn rất nhẹ.

Tác dụng làm hạ huyết áp của indapamide tỷ lệ thuận với sự cải thiện về đáp ứng của động mạch và với mức giảm sức cản của toàn bộ động mạch ngoại biên.

Indapamide làm giảm phi đại tâm thất trái.

Khi dùng quá liều thuốc lợi niệu thiazid hoặc thuốc có liên quan tới nhóm thiazid, thì tác dụng làm hạ huyết áp sẽ đạt tới ngưỡng tối đa (bình nguyên) trong khi các tác dụng có hại vẫn tiếp tục tăng lên. Vậy khi điều trị không có kết quả, không nên tiếp tục tăng liều.

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

- Không có ảnh hưởng tới chuyển hoá lipid (triglycerid, LDL-C và HDL-cholesterol).
- Không có ảnh hưởng tới chuyển hoá hydrat carbon, ngay cả ở bệnh nhân tăng huyết áp mà có tiểu đường.

Dược động học:

Liên quan đến Prenalene

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

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.

Chuyển hóa

Perindopril là tiền chất. Có 27% liều perindopril vào được trong tuần hoàn ở dưới dạng chất chuyển hóa perindoprilat có hoạt tính. Nồng độ đỉnh của perindoprilat trong huyết tương đạt sau khi uống Perindopril 3-4 giờ.

Thức ăn làm hạn chế chuyển hóa sang perindoprilat, tức hạn chế sinh khả dụng, vì vậy, cần uống perindopril tert-butylamine làm 1 liều duy nhất trong ngày vào buổi sáng, uống trước bữa ăn.

Đã chứng minh có liên quan tuyến tính giữa liều dùng perindopril với sự tiếp xúc của thuốc này trong huyết tương.

Phân bố

Thể tích phân bố (Vd) khoảng 0,2 lít/kg với dạng perindoprilat không gắn kết. Protein gắn kết perindoprilat chiếm 20% protein huyết tương, chủ yếu gắn với

enzyme chuyên dạng angiotensin, nhưng phụ thuộc nồng độ thuốc.

Thải trừ

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

Sự đào thải của perindoprilat sẽ giảm ở người cao tuổi và ở bệnh nhân có bệnh tim hoặc bệnh thận. Vì vậy, thường theo dõi lượng creatinin máu, kali máu. Độ thanh lọc của perindoprilat khi thẩm tách là 70 ml/phút.

Suy 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.

Chuyển hóa

Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở người đạt được vào khoảng một giờ sau khi uống indapamide.

Phân bố

Gắn 79% vào protein huyết tương.

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 hoá mất hoạt tính.

Suy thận

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

Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

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

Điều kiện bảo quản:

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

Hạn dùng:

2 năm kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất

Sản xuất bởi:  
**KRKA, D.D., NOVO MESTO**  
Šmarješka cesta 6,  
8501 Novo mesto, SLOVENIA

Đăng ký bởi:

TENAMYD PHARMA CORP.

TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh

