

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC ARVALS PLUS 80 MG/12.5 MG

- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- *Để xa tầm tay trẻ em.*
- *Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.*

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Valsartan80 mg

Hydrochlorothiazid..... 12,5 mg

Thành phần tá dược: Sorbitol, starch pregelatinised, povidone, sodium stearyl fumarate, sodium laurylsulfate, crospovidone, silica colloidal anhydrous, opadry white OY-L-28900 (thành phần: lactose monohydrate, hypromellose 15 cp, titanium dioxide (E-171), macrogol 4000), iron oxide red (E 172, CI=77491), microcrystalline cellulose silicified (thành phần: microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica), magnesium carbonate + pregelatinized starch.

2. Dạng bào chế: viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu hồng, hình trụ, hai mặt lõm, có chữ "VH1".

3. Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở người lớn.

Valsartan/hydrochlorothiazid dạng phối hợp cố định liều được chỉ định cho các bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi điều trị bằng phương pháp đơn trị liệu với valsartan hoặc hydrochlorothiazid.

4. Cách dùng, liều dùng

Liều dùng:

Liều khuyến cáo điều trị của valsartan/hydrochlorothiazid là một viên nén bao phim mỗi ngày. Khuyến cáo điều chỉnh liều theo từng thành phần. Trong mỗi trường hợp, nên tăng liều của từng thành phần riêng lẻ đến liều kế tiếp để giảm nguy cơ hạ huyết áp và các phản ứng có hại khác.

Khi thích hợp về mặt lâm sàng, có thể cân nhắc thay đổi trực tiếp từ đơn trị liệu sang dạng phối hợp cố định liều cho những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi điều trị bằng phương pháp đơn trị liệu với valsartan hoặc hydrochlorothiazid, nên tuân thủ trình tự điều chỉnh liều khuyến cáo cho từng thành phần đơn lẻ.

Đáp ứng lâm sàng đối với valsartan/hydrochlorothiazid cần được đánh giá sau khi khởi đầu điều trị và nếu vẫn không kiểm soát được huyết áp, có thể tăng liều của một trong hai thành phần đến liều tối đa valsartan/hydrochlorothiazid 320 mg/25 mg.

Tác dụng hạ huyết áp được thể hiện rõ trong vòng 2 tuần.

Tác dụng hạ huyết áp tối đa được quan sát thấy trong vòng 4 tuần ở hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên, một vài bệnh nhân có thể cần điều trị đến 4-8 tuần để đạt hiệu quả tối đa. Nên cân nhắc điều này khi điều chỉnh liều.

Các đối tượng đặc biệt:

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (tốc độ lọc cầu thận (GFR) ≥ 30 ml/phút). Do có thành phần hydrochlorothiazid, valsartan/hydrochlorothiazid chống chỉ định ở

những bệnh nhân suy thận nặng ($\text{GFR} < 30\text{ml/phút}$) và vô niệu.

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến trung bình không kèm tắc mật, liều valsartan không nên vượt quá 80 mg. Không cần điều chỉnh liều hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Do thành phần valsartan, valsartan/hydrochlorothiazid chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan và tắc mật.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng valsartan/hydrochlorothiazid ở trẻ em dưới 18 tuổi do chưa đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả.

Cách dùng:

Thuốc nên được uống với nước, có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với valsartan, hydrochlorothiazid, các thuốc khác là dẫn xuất của sulfonamid hoặc bất cứ tá dược nào của thuốc.
- Ba tháng giữa và cuối thai kỳ.
- Suy gan nặng, xơ gan và tắc mật.
- Suy thận nặng (thanh thải creatinin $< 30\text{ ml/phút}$), vô niệu.
- Hạ kali máu kéo dài, hạ natri máu, tăng calci huyết và tăng acid uric máu có triệu chứng.
- Sử dụng đồng thời với thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tốc độ lọc cầu thận $< 60\text{ ml/phút/1,73 m}^2$).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Những thay đổi chất điện giải trong huyết thanh

Valsartan

Không khuyến cáo dùng đồng thời chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, chất thay thế muối có kali hoặc những chất khác làm tăng nồng độ kali (heparin,...). Nên theo dõi nồng độ kali khi thích hợp.

Hydrochlorothiazid

Hạ kali máu đã được báo cáo khi điều trị với các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid. Khuyến cáo theo dõi kali máu thường xuyên.

Điều trị với các thuốc lợi tiểu thiazid gồm hydrochlorothiazid có thể gây hạ natri máu và nhiễm kiềm do hạ clo máu. Các thiazid, gồm hydrochlorothiazid, làm tăng magie trong nước tiểu, dẫn đến hạ magie máu. Bài tiết calci cũng giảm và dẫn đến tăng calci máu.

Như bất cứ bệnh nhân điều trị với thuốc lợi tiểu thiazid, đánh giá định kỳ chất điện giải trong huyết thanh phải được thực hiện ở khoảng thời gian thích hợp.

Bệnh nhân mất natri và/hoặc mất thể tích tuần hoàn

Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu thiazid, gồm hydrochlorothiazid nên được theo dõi để phát hiện dấu hiệu lâm sàng của rối loạn nước-điện giải.

Ở bệnh nhân mất natri và/hoặc mất thể tích tuần hoàn nghiêm trọng, như bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao, hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra trong một số ít trường hợp sau khi bắt đầu dùng thuốc.

Tình trạng mất natri và/hoặc mất thể tích tuần hoàn cần được điều trị trước khi bắt đầu điều trị với valsartan/hydrochlorothiazid.

Bệnh nhân suy tim mạn tính nặng hay những bệnh lý khác có kích thích hệ thống renin-angiotensin-aldosterone

Ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng), điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển sẽ gây thiếu niệu và/hoặc tăng urê máu tiến triển và hiếm khi suy thận cấp và/hoặc tử vong. Đánh giá bệnh nhân suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim luôn phải bao gồm đánh giá chức năng thận. Chưa có nghiên cứu về việc dùng thuốc ở bệnh nhân suy tim mạn tính nặng.

Do vậy, không thể loại trừ khả năng do ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron nên việc sử dụng valsartan/hydrochlorothiazid có thể gây suy giảm chức năng thận. Không nên dùng valsartan/hydrochlorothiazid cho đối tượng bệnh nhân này.

Hẹp động mạch thận

Không nên sử dụng valsartan/hydrochlorothiazid để điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân hẹp động mạch thận một hoặc cả hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở một bên duy nhất còn chức năng vì có thể làm tăng urê và creatinin huyết.

Cường aldosteron nguyên phát

Không nên sử dụng valsartan/hydrochlorothiazid cho bệnh nhân bị cường aldosteron nguyên phát vì hệ renin-angiotensin của những bệnh nhân này không hoạt động.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh lý cơ tim phì đại do tắc nghẽn

Giống như các thuốc giãn mạch khác, cần thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, bệnh lý cơ tim phì đại do tắc nghẽn.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận với độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút. Khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận.

Ghép thận

Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng thuốc an toàn ở người mới ghép thận.

Suy gan

Cần thận trọng khi sử dụng valsartan/hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa không kèm tắc mật. Cần thận trọng khi sử dụng thiazid ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, do những biến đổi nhỏ của cân bằng điện giải và dịch thể có thể dẫn đến hôn mê gan.

Tiền sử phù mạch

Phù mạch, bao gồm sung thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sung mặt, môi, cổ họng và/hoặc lưỡi đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng valsartan, một số bệnh nhân này trước đây đã bị phù mạch với các loại thuốc khác bao gồm cả thuốc ức chế men chuyển. Valsartan/hydrochlorothiazid nên được ngưng ngay lập tức ở những bệnh nhân phát triển phù mạch và không nên dùng lại valsartan/hydrochlorothiazid.

Lupus ban đỏ hệ thống

Đã có báo cáo về thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, làm nặng thêm hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

Những rối loạn chuyển hoá khác

Các thuốc lợi tiểu thiazid, gồm hydrochlorothiazid, có thể làm thay đổi khả năng dung nạp glucose và tăng nồng độ cholesterol, triglycerid, và acid uric máu. Có thể cần điều chỉnh liều insulin hoặc các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống.

Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu, gây tăng nhẹ và không liên tục calci huyết thanh khi không có những rối loạn chuyển hoá calci trước đó. Tăng rõ rệt calci máu có thể là bằng chứng của cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngừng sử dụng các thiazid trước khi thực hiện kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Nhạy cảm ánh sáng

Các trường hợp có phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Nên ngừng điều trị nếu xảy ra phản ứng nhạy cảm với ánh sáng trong quá trình điều trị. Nếu cần sử dụng lại thiazid, nên bảo vệ những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.

Thai kỳ

Không nên bắt đầu điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) trong thời kỳ mang thai. Chỉ khi tiếp tục điều trị với AIIRAs là thực sự cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn được chứng minh để sử dụng trong thai kỳ. Khi bệnh nhân được chẩn đoán mang thai, ngừng điều trị với AIIRAs ngay lập tức và nếu thích hợp nên chuyển sang một liệu pháp điều trị thay thế.

Tổng quát

Cần thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Các phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazid thường gặp hơn ở bệnh nhân dị ứng và hen suyễn.

Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính hoặc glaucom góc đóng cấp tính thứ phát.

Hydrochlorothiazid, là một sulfonamid, có liên quan đến phản ứng đặc trưng dẫn đến tràn dịch màng mạch và thu hẹp thị trường, cận thị thoáng qua cấp tính và glaucom góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của suy giảm thị lực hoặc đau mắt và đặc biệt xuất hiện trong vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu sử dụng thuốc. Không điều trị glaucom góc đóng cấp tính có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị trước tiên là ngưng dùng thuốc càng nhanh càng tốt. Nhanh chóng điều trị bằng thuốc hoặc phẫu thuật có thể cần được cân nhắc nếu áp lực nội nhãn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ của sự phát triển chứng glaucom góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin.

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

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Vì vậy, không khuyến cáo điều trị ức chế kép hệ RAAS thông qua việc kết hợp các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu liệu pháp điều trị bằng ức chế kép được coi là cần thiết thì chỉ được thực hiện dưới sự giám sát chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển (ACE) với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do bệnh đái tháo đường.

Ung thư da không u sắc tố

Hai nghiên cứu dịch tễ được tiến hành tại Cơ quan đăng ký ung thư quốc gia của Đan Mạch cho thấy gia tăng nguy cơ ung thư da không u sắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC), ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] với liều tích lũy gia tăng của phơi nhiễm hydrochlorothiazid (HCTZ). Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng của HCTZ có thể là cơ chế của NMSC.

Bệnh nhân dùng HCTZ nên được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và nên thường xuyên được kiểm tra da cho bất kỳ tổn thương mới và báo cáo kịp thời bất kỳ tổn thương da đáng ngờ. Các biện pháp phòng ngừa có thể như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và trong trường hợp phơi nhiễm nên chỉ dẫn bệnh nhân bảo vệ đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Nghi ngờ có tổn thương da cần được kiểm tra kịp thời, có thể bao gồm xét nghiệm chẩn đoán mô bệnh học của mẫu sinh thiết. Việc sử dụng HCTZ cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân có tiền sử NMSC.

Độc tính trên hô hấp cấp tính

Các trường hợp nhiễm độc hô hấp cấp tính nghiêm trọng rất hiếm xảy ra, bao gồm suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã được báo cáo sau khi sử dụng hydrochlorothiazid. Phù phổi thường xuất hiện trong

vài phút đến vài giờ sau khi uống hydrochlorothiazid. Các triệu chứng khởi phát bao gồm khó thở, sốt, suy giảm chức năng phổi và hạ huyết áp. Nếu chẩn đoán nghi ngờ là ARDS, nên ngừng sử dụng valsartan/ hydrochlorothiazid và tiến hành phương pháp điều trị thích hợp.

Không nên dùng Hydrochlorothiazid cho những bệnh nhân đã có tiền sử ARDS sau khi sử dụng hydrochlorothiazid.

Tá được

Thuốc có chứa latose. Do đó, bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa 9,25 mg sorbitol trong mỗi viên nén bao phim.

Trong mỗi viên nén có chứa dưới 1mmol natri (23 mg), về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Valsartan:

Không khuyến cáo sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) trong ba tháng đầu thai kỳ. Chống chỉ định dùng AIIRAs trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ. Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với các thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu thai kỳ chưa được kết luận, tuy nhiên không thể loại trừ một sự gia tăng nhẹ nguy cơ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ đối chứng về nguy cơ đối với AIIRAs trong thời kỳ mang thai, những nguy cơ tương tự có thể tồn tại với các thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị với AIIRAs được xem là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được đổi sang một liệu pháp hạ huyết áp khác đã được thiết lập hồ sơ an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, điều trị với AIIRAs nên được dừng lại ngay lập tức, nếu phù hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Điều trị với AIIRAs trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa xương sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu phơi nhiễm với AIIRAs từ 3 tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị với AIIRAs nên được theo dõi chặt chẽ về hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazid:

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazid trong thai kỳ còn hạn chế, đặc biệt là trong 3 tháng đầu. Các nghiên cứu trên động vật chưa đầy đủ. Hydrochlorothiazid đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazid, việc sử dụng hydrochlorothiazid trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ có thể ảnh hưởng đến tưới máu qua nhau thai và có thể gây ảnh hưởng đối với thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Chưa có thông tin về việc dùng valsartan trong thời kỳ cho con bú. Hydrochlorothiazid được bài tiết vào sữa người. Do đó, không khuyến cáo dùng valsartan/ hydrochlorothiazid trong thời gian cho con bú. Nên chuyển sang dùng thuốc đã được thiết lập hồ sơ an toàn để sử dụng trong thời gian cho con bú, đặc biệt là khi đang nuôi con bằng sữa mẹ và nuôi trẻ sinh non.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của valsartan/hydrochlorothiazid lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần lưu ý rằng có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác liên quan đến cả valsartan và hydrochlorothiazid

Không khuyến cáo dùng đồng thời:

Lithi: Sự gia tăng có phục hồi về nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi phối hợp lithi với thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thiazid, gồm hydrochlorothiazid. Độ thanh thải của lithi giảm do các thuốc thiazid nên nguy cơ nhiễm độc lithi có thể tăng khi dùng valsartan/hydrochlorothiazid. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi huyết.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời:

Những thuốc chống tăng huyết áp khác: valsartan/hydrochlorothiazid có thể làm tăng hiệu quả hạ huyết áp của thuốc điều trị tăng huyết áp khác (như guanethidine, methyldopa, thuốc giãn mạch, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc chặn thụ thể Angiotensin (ARB), thuốc chặn beta, các thuốc chặn kênh canxi, và thuốc ức chế trực tiếp Renin (DRIs)).

Những amin làm tăng huyết áp (ví dụ noradrenalin, adrenalin): thuốc có thể làm giảm đáp ứng với các amin làm tăng huyết áp. Ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này chưa chắc chắn và không đầy đủ để loại trừ việc sử dụng chúng.

Các thuốc kháng viêm không steroid NSAIDs, gồm ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (>3 g/ngày) và thuốc kháng viêm không steroid không chọn lọc:

NSAIDs có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của cả thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và hydrochlorothiazid khi dùng đồng thời. Ngoài ra, việc dùng đồng thời valsartan/hydrochlorothiazid và NSAIDs có thể làm tình trạng suy giảm chức năng thận nặng hơn và tăng kali huyết thanh. Do đó, khuyến cáo theo dõi chức năng thận cũng như bù đủ nước cho bệnh nhân khi bắt đầu điều trị.

Tương tác liên quan đến valsartan

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) với các thuốc ức chế men chuyển ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thuốc aliskiren

Dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng cho thấy ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng phối hợp các thuốc ức chế men chuyển ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến việc tăng tần suất gặp phải các biến cố bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với sử dụng đơn lẻ thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS).

Không khuyến cáo dùng đồng thời:

Thuốc lợi tiểu giữ kali, sản phẩm bổ sung kali, muối thay thế chứa kali và các thuốc khác làm tăng nồng độ kali:

Nếu cần thiết phải sử dụng một thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ kali cùng với valsartan, nên theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh.

Các chất vận chuyển

Kết quả từ một nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng valsartan là cơ chất của chất vận chuyển thuốc vào gan OATP1B1/OATP1B3 và chất vận chuyển thuốc ra khỏi gan MRP2. Chưa rõ sự liên quan về mặt lâm sàng của phát hiện này. Sử dụng đồng thời các chất ức chế chất vận chuyển vào (như rifampicin, cyclosporin) hoặc chất vận chuyển ra (như ritonavir) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân với valsartan. Cần thận trọng khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị đồng thời với các loại thuốc này.

Không tương tác

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc với valsartan, không tìm thấy những tương tác đáng kể trên lâm sàng nào giữa valsartan với bất kỳ các thuốc sau đây: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenclamid. Digoxin và indomethacin có thể tương tác với thành phần hydrochlorothiazid của thuốc.

Tương tác liên quan đến hydrochlorothiazid:

Cần thận trọng khi dùng đồng thời:

Các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali huyết thanh

Tác dụng làm giảm kali huyết của hydrochlorothiazid có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu làm bài tiết kali, corticosteroid, thuốc nhuận tràng, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G, acid salicylic và các dẫn xuất. Nếu các thuốc này được chỉ định kết hợp với hydrochlorothiazid-valsartan, cần theo dõi nồng độ kali huyết.

Các thuốc có thể gây xoắn đỉnh:

Do nguy cơ hạ kali máu, cần thận trọng khi sử dụng hydrochlorothiazid kết hợp với các thuốc có thể gây ra xoắn đỉnh, đặc biệt là thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và nhóm III và một số thuốc chống loạn thần.

Các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ natri huyết thanh:

Tác dụng làm giảm natri huyết của các thuốc lợi tiểu có thể tăng lên do sử dụng đồng thời với các thuốc như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc chống động kinh... Cần thận trọng khi sử dụng những thuốc này kéo dài.

Digitalis glycosides:

Thuốc lợi tiểu thiazid làm hạ kali máu hoặc magie máu, đây là tác dụng không mong muốn làm tăng khả năng khởi phát loạn nhịp tim do digitalis.

Các muối calci và vitamin D:

Sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, với vitamin D hoặc muối calci có thể làm tăng nồng độ calci huyết thanh. Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazid có thể dẫn đến tăng calci huyết ở bệnh nhân có khuynh hướng tăng calci huyết (như cường cận giáp, ung thư hoặc các tình trạng qua trung gian vitamin D) do làm tăng tái hấp thu calci ở ống thận.

Các thuốc điều trị đái tháo đường (thuốc dùng đường uống và insulin):

Các thiazid có thể làm thay đổi sự dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều các thuốc điều trị đái tháo đường. Cần thận trọng khi dùng metformin do nguy cơ nhiễm toan lactic do suy giảm chức năng thận có liên quan đến hydrochlorothiazid.

Các thuốc chẹn beta và diazoxid:

Sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid với các thuốc chẹn beta có thể làm tăng nguy cơ tăng đường huyết. Thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể làm tăng tác dụng tăng đường huyết của diazoxid.

Các thuốc điều trị bệnh gút (probenecid, sulfinpyrazon và allopurinol):

Có thể cần điều chỉnh liều lượng của các thuốc làm giảm nồng độ acid uric, vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ axit uric trong huyết thanh. Có thể cần tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazon.

Việc dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Các thuốc kháng cholinergic và các thuốc khác ảnh hưởng đến nhu động dạ dày:

Sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid có thể tăng lên do các thuốc kháng cholinergic (như atropine, biperiden) do giảm nhu động dạ dày-ruột và tốc độ làm rỗng dạ dày. Ngược lại, các thuốc tăng nhu động dạ dày, ruột (prokinetic) như cisapride có thể làm giảm sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu nhóm thiazid.

Amantadin:

Các loại thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể làm tăng nguy cơ gặp phải những tác dụng không mong muốn do amantadin.

Resin trao đổi ion

Sự hấp thu các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, bị giảm do cholestyramin hoặc colestipol. Điều này có thể dẫn đến không đạt được tác dụng điều trị của thuốc lợi tiểu thiazid.

Tuy nhiên, việc dùng xen kẽ hydroclorothiazid và resin như sử dụng hydroclorothiazid ít nhất 4 giờ trước hoặc 4-6 giờ sau khi dùng resin sẽ có khả năng giảm thiểu sự tương tác.

Các thuốc gây độc tế bào

Các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydroclorothiazid, có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của các chất gây độc tế bào (như cyclophosphamid, methotrexate) và làm tăng tác dụng ức chế tùy của chúng.

Các thuốc giãn cơ vân không khử cực (như tubocurarin):

Các thuốc lợi tiểu thiazid, gồm hydroclorothiazid, làm tăng tác dụng của các thuốc giãn cơ như dẫn xuất curare.

Cyclosporin:

Dùng đồng thời với cyclosporin có thể gây tăng acid uric máu và những biến chứng kiểu bệnh gút.

Rượu, barbiturat và thuốc gây nghiện (narcotics):

Dùng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazid với các chất cũng có tác dụng hạ huyết áp (như thuốc làm giảm hoạt động của hệ thần kinh trung ương giao cảm hoặc thuốc có hoạt tính giãn mạch trực tiếp) có thể làm tăng huyết áp thể đứng.

Methyldopa:

Đã có những báo cáo riêng lẻ về thiếu máu tan máu ở bệnh nhân dùng đồng thời methyldopa và hydroclorothiazid.

Thuốc cản quang chứa iod:

Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, nguy cơ suy thận cấp sẽ tăng lên, đặc biệt là khi dùng liều cao sản phẩm có chứa i-ốt. Bệnh nhân phải được bù nước trước khi dùng.

Tương kỵ

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Những phản ứng có hại của thuốc được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và trong các kết quả cận lâm sàng xảy ra thường xuyên hơn với kết hợp valsartan + hydroclorothiazid so với giả dược và các báo cáo đơn lẻ sau khi đưa thuốc ra thị trường được trình bày dưới đây dựa theo sự phân loại hệ cơ quan. Các phản ứng có hại đã biết xảy ra với từng thành phần riêng biệt của thuốc nhưng chưa quan sát thấy trong thử nghiệm lâm sàng, có thể xảy ra khi dùng valsartan/hydroclorothiazid.

Tần suất các phản ứng có hại dưới đây được xác định như sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); rất hiếm ($< 1/10000$), chưa xác định (chưa tính được từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng này được phân loại theo sự giảm dần mức độ nặng.

Bảng 1. Tần suất các phản ứng có hại với valsartan/hydroclorothiazid

Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Không phổ biến	Mất nước
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất hiếm	Chóng mặt
Không phổ biến	Dị cảm
Chưa xác định	Ngất
Rối loạn mắt	
Không phổ biến	Nhìn mờ

Rối loạn tai và mê đạo	
Không phổ biến	Ù tai
Rối loạn mạch	
Không phổ biến	Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Không phổ biến	Ho
Chưa xác định	Phù phổi không do tim
Rối loạn tiêu hoá	
Rất hiếm	Tiêu chảy
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Không phổ biến	Đau cơ
Rất hiếm	Đau khớp
Rối loạn thận và tiết niệu	
Chưa xác định	Suy giảm chức năng thận
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	
Không phổ biến	Mệt mỏi
Xét nghiệm	
Chưa xác định	Tăng acid uric máu, tăng bilirubin và creatinin huyết thanh, hạ kali máu, hạ natri máu, tăng ure máu (BUN), giảm bạch cầu trung tính.

Thông tin bổ sung về từng thành phần riêng lẻ:

Các phản ứng bất lợi khác được báo cáo từ trước của từng thành phần riêng lẻ có thể là phản ứng bất lợi tiềm ẩn của valsartan/hydrochlorothiazid ngay cả khi không quan sát thấy trong thử nghiệm lâm sàng hay sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Bảng 2. Tần suất các phản ứng có hại với valsartan

Rối loạn máu và bạch huyết	
Chưa xác định	Giảm haemoglobin, giảm haematocrit, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	
Chưa xác định	Các quá mẫn/các phản ứng dị ứng khác bao gồm cả bệnh huyết thanh
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Chưa xác định	Tăng kali máu, giảm natri máu
Rối loạn tai và mê đạo	
Không phổ biến	Chóng mặt
Rối loạn mạch	
Chưa xác định	Viêm mạch
Rối loạn tiêu hoá	
Không phổ biến	Đau bụng
Rối loạn gan mật	
Chưa xác định	Tăng các giá trị xét nghiệm chức năng gan
Rối loạn da và mô dưới da	
Chưa xác định	Phù mạch, viêm da bóng nước, phát ban, ngứa
Rối loạn thận và tiết niệu	
Chưa xác định	Suy thận

Bảng 3. Tần suất các phản ứng có hại với hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid đã được kê toa rộng rãi trong nhiều năm, thường ở liều cao hơn liều dùng với valsartan/ hydrochlorothiazid. Các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid đơn trị liệu, bao gồm cả hydrochlorothiazid.

<i>U lành, u ác và khối u không xác định (bao gồm nang và polyps)</i>	
Chưa xác định	Ung thư da không u sắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</i>	
Hiếm	Giảm tiểu cầu, đôi khi kèm theo ban xuất huyết
Rất hiếm	Giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu, thiếu máu tan máu, suy tủy xương
Chưa xác định	Thiếu máu bất sản
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>	
Rất hiếm	Các phản ứng quá mẫn
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	
Rất phổ biến	Hạ kali máu, tăng lipid máu (chủ yếu ở liều cao)
Phổ biến	Hạ natri máu, hạ magie máu, tăng acid uric máu
Hiếm	Tăng calci máu, tăng đường huyết, glucose niệu và tình trạng trao đổi chất của bệnh tiểu đường xấu đi
Rất hiếm	Nhiễm kiềm do hạ clo máu
<i>Rối loạn tâm thần</i>	
Hiếm	Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	
Hiếm	Đau đầu, chóng mặt, dị cảm
<i>Rối loạn mắt</i>	
Hiếm	Suy giảm thị lực
Chưa xác định	Glaucom góc đóng cấp tính thứ phát, tràn dịch màng mạch
<i>Rối loạn tim</i>	
Hiếm	Loạn nhịp tim
<i>Rối loạn mạch</i>	
Phổ biến	Hạ huyết áp thể đứng
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	
Rất hiếm	Suy hô hấp cấp tính (ARDS), suy hô hấp gồm viêm phổi và phù phổi
<i>Rối loạn tiêu hoá</i>	
Phổ biến	Chán ăn, buồn nôn và nôn ói nhẹ
Hiếm	Táo bón, khó chịu ở bụng, tiêu chảy
Rất hiếm	Viêm tụy
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Hiếm	Tắc mật, vàng da
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	
Chưa xác định	Suy thận cấp, rối loạn thận
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	
Phổ biến	Nổi mề đay và những dạng phát ban khác
Hiếm	Nhạy cảm ánh sáng
Rất hiếm	Viêm mạch hoại tử và hoại tử thượng bì nhiễm độc, các phản ứng giống lupus ban đỏ ở da, kích hoạt lupus ban đỏ
Chưa xác định	Hồng ban đa dạng

Rối loạn chung và tại chỗ	
Chưa xác định	Sốt, suy nhược
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Chưa xác định	Co cơ
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	
Phổ biến	Bất lực

Mô tả các phản ứng có hại

Ung thư da không u sắc tố: Dựa vào các dữ liệu nghiên cứu dịch tễ hiện có đã quan sát được mối liên hệ phụ thuộc liều tích lũy giữa hydrochlorothiazid và ung thư da không u sắc tố.

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

11. Quá liều và cách xử trí:

Quá liều valsartan có thể gây tụt huyết áp đáng kể, dẫn đến giảm ý thức, suy tuần hoàn và/hoặc sốc. Ngoài ra, các triệu chứng cơ năng và thực thể sau đây có thể xảy ra do quá liều của thành phần hydrochlorothiazid: buồn nôn, ngủ gà, giảm thể tích máu, và rối loạn điện giải kết hợp với loạn nhịp tim và co thắt cơ.

Phương pháp điều trị phụ thuộc vào thời gian dùng thuốc, loại và độ nặng của triệu chứng, quan trọng nhất là tạo sự ổn định tuần hoàn. Nếu bị tụt huyết áp, bệnh nhân nên nằm ngửa, được bù nước và muối ngay. Thăm phân máu không thể loại bỏ valsartan do liên kết huyết tương mạnh; trái lại thăm phân sẽ thanh thải được hydrochlorothiazid.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu, valsartan và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: **C09D A03**

Valsartan/hydrochlorothiazid

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có thuốc đối chứng ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng hydrochlorothiazid 12,5 mg, mức giảm huyết áp (HA) tâm thu/tâm trương trung bình lớn hơn đáng kể đã được quan sát thấy với phối hợp valsartan/hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) so với hydrochlorothiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) và hydrochlorothiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Ngoài ra, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân đáp ứng (HA tâm trương <90 mmHg hoặc giảm ≥ 10 mmHg) với phối hợp valsartan/hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (60%) cao hơn đáng kể so với hydrochlorothiazid 12,5 mg (25%) và hydrochlorothiazid 25 mg (27%).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có thuốc đối chứng ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với valsartan 80 mg, mức giảm HA tâm thu/tâm trương trung bình lớn hơn đáng kể đã được quan sát thấy với phối hợp của valsartan/hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) so với valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) và valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Ngoài ra, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng (HA tâm trương <90 mmHg hoặc giảm ≥ 10 mmHg) với valsartan/hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (51%) cao hơn đáng kể so với valsartan 80 mg (36%) và valsartan 160 mg (37%).

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược, thiết kế giai thừa, so sánh các phối hợp liều khác nhau của valsartan/hydrochlorothiazid với các thành phần tương ứng của chúng, mức giảm HA tâm thu/tâm trương trung bình lớn hơn đáng kể đã được quan sát với sự kết hợp của valsartan/hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) so với giả dược (1,9/4,1 mmHg), so với hydrochlorothiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) và valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Ngoài ra, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng (HA tâm trương <90 mmHg hoặc giảm ≥ 10 mmHg) với valsartan/hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (64%) cao hơn đáng kể so với giả dược (29%) và hydrochlorothiazid (41%).

Hạ kali huyết thanh phụ thuộc vào liều xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với valsartan + hydrochlorothiazid. Hạ kali huyết thanh xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng 25 mg hydrochlorothiazid so với những bệnh nhân dùng 12,5 mg hydrochlorothiazid. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với valsartan/hydrochlorothiazid, tác dụng hạ kali của hydrochlorothiazid bị suy giảm bởi tác dụng giữ kali của valsartan.

Chưa rõ lợi ích của phối hợp valsartan và hydrochlorothiazid đối với tỷ lệ tử vong và bệnh tật do tim mạch.

Các nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng điều trị lâu dài với hydrochlorothiazid làm giảm nguy cơ, tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh tim mạch.

Valsartan:

Valsartan là một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có hoạt tính mạnh và đặc hiệu, dùng đường uống. Valsartan tác động chọn lọc trên thụ thể AT₁ mà thụ thể này kiểm soát hoạt động của angiotensin II. Nồng độ angiotensin II trong huyết tương tăng lên sau khi dùng thuốc chẹn thụ thể AT₁ với valsartan có thể gây kích thích các thụ thể AT₂ không bị chẹn và điều này tạo đối trọng với hiệu quả của thụ thể AT₁. Valsartan không có bất cứ hoạt động đồng vận nào đối với thụ thể AT₁ và có ái lực với thụ thể AT₁ mạnh gấp nhiều lần (gấp 20.000 lần) so với thụ thể AT₂. Valsartan không gắn kết cũng như không chẹn các thụ thể hormon hay kênh ion quan trọng đối với điều hòa hệ tim mạch.

Valsartan không ức chế men chuyển angiotensin, còn gọi là kininase II, có tác dụng chuyển angiotensin I thành angiotensin II và thoái biến bradykinin. Những thuốc đối vận angiotensin II không gây ho vì không ảnh hưởng lên men chuyển, không tác động đến bradykinin hay chất P.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trong đó valsartan được so sánh với nhóm điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, tỷ lệ ho khan thấp hơn đáng kể ($P < 0,05$) ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng valsartan so với nhóm điều trị chất ức chế men chuyển angiotensin (2,6% so với 7,9%).

Trong một thử nghiệm lâm sàng với nhóm bệnh nhân có tiền sử ho khan khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, 19,5% bệnh nhân điều trị bằng valsartan và 19% bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide bị ho so với 68,5% bệnh nhân điều trị chất ức chế men chuyển angiotensin ($P < 0,05$).

Sử dụng valsartan cho bệnh nhân bị tăng huyết áp làm giảm huyết áp mà không ảnh hưởng đến nhịp tim. Hầu hết bệnh nhân, sau khi dùng một liều đơn đường uống, tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra trong vòng 2 giờ và sự giảm huyết áp đạt đỉnh trong vòng 4 - 6 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài trên 24 giờ sau khi dùng thuốc. Khi dùng liều lặp lại, tác dụng giảm huyết áp tối đa ở bất kỳ liều dùng nào thường đạt được trong vòng 2 - 4 tuần và được duy trì trong quá trình điều trị lâu dài. Khi kết hợp với hydrochlorothiazid đã đạt được sự giảm huyết áp thêm đáng kể.

Ngừng valsartan đột ngột không liên quan đến tăng huyết áp dội ngược hoặc các biến cố lâm sàng bất lợi khác.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp mắc bệnh đái tháo đường týp 2 và có albumin niệu vi lượng, valsartan được chứng minh là làm giảm bài tiết albumin niệu. Nghiên cứu MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) đánh giá mức độ giảm bài tiết albumin niệu (UAE) khi dùng valsartan (80-160 mg/ngày) so với amlodipine (5-10 mg/ngày) trên 332 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 (tuổi trung bình: 58 tuổi; 265 nam giới) có albumin niệu vi lượng (valsartan: 58 µg/phút; amlodipine: 55,4 µg/phút), huyết áp bình thường hoặc bị tăng huyết áp và chức năng thận được bảo tồn (creatinine máu < 120 µmol/l). Ở tuần thứ 24, UAE đã giảm 42% (-24,2 µg/phút; KTC 95%: -40,4 đến -19,1) ($p < 0,001$) với valsartan và khoảng 3% (-1,7 µg/phút; KTC 95%: -5,6 đến 14,9) với amlodipine mặc dù tỷ lệ giảm huyết áp tương tự nhau ở cả hai nhóm. Nghiên cứu DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) đánh giá thêm hiệu quả của valsartan trong

việc giảm UAE ở 391 bệnh nhân tăng huyết áp (HA=150/88 mmHg) bị đái tháo đường type 2, albumin niệu (trung bình=102 µg/phút; 20–700 µg/phút) và chức năng thận bảo tồn (creatinine huyết thanh trung bình = 80 µmol/l). Bệnh nhân được dùng ngẫu nhiên một trong 3 liều valsartan (160, 320 và 640 mg/ngày) và điều trị trong 30 tuần. Mục đích của nghiên cứu là xác định liều valsartan tối ưu để giảm UAE ở bệnh nhân tăng huyết áp bị đái tháo đường type 2. Ở tuần thứ 30, phần trăm thay đổi UAE đã giảm đáng kể, 36% so với ban đầu với valsartan 160 mg (KTC 95%: 22 đến 47%) và 44% với valsartan 320 mg (KTC 95%: 31 đến 54%). Kết luận valsartan ở liều 160-320 mg làm giảm đáng kể UAE về mặt lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp bị bệnh đái tháo đường type 2.

Khác: Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hai thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên, có đối chứng (ONTARGET-thử nghiệm với telmisartan liên tục đơn độc và kết hợp với ramipril về tiêu chí chung) và VA NEPHRON-D đã xem xét việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển ACE với thuốc chặn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được tiến hành ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não, hoặc bệnh đái tháo đường type 2 kèm theo bằng chứng tổn thương cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

Những nghiên cứu này đã cho thấy không có lợi ích đáng kể đối với kết quả trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp khi so với đơn trị liệu. Do các đặc tính dược lực học tương tự của chúng, những kết quả này cũng phù hợp đối với các thuốc ức chế men chuyển ACE khác và thuốc chặn thụ thể angiotensin II. Do đó không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển ACE với thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Thử nghiệm về aliskiren trên bệnh đái tháo đường type 2 sử dụng các tiêu chí về bệnh thận và bệnh tim mạch) là nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc cộng thêm aliskiren vào điều trị chuẩn bằng thuốc ức chế men chuyển ACE hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này đã được chấm dứt sớm do tăng nguy cơ kết quả bất lợi. Cả tử vong do tim mạch và đột quỵ thường gặp hơn về số lượng ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược, các tác dụng bất lợi và tác dụng bất lợi nghiêm trọng đáng chú ý (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) đã được báo cáo thường gặp hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

Hydrochlorothiazid

Vị trí tác dụng của các thuốc lợi tiểu thiazid chủ yếu là ở ống lượn xa của thận. Đã xác định tại vỏ thận có một thụ thể với ái lực cao. Thụ thể này có thể là vị trí gắn kết chính cho tác dụng của lợi tiểu thiazid và ức chế sự vận chuyển của NaCl ở ống lượn xa. Cơ chế tác dụng của thiazid thông qua sự ức chế hệ thống đồng vận chuyển Na⁺Cl⁻, có lẽ do cạnh tranh đối với vị trí Cl⁻, do đó ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu điện giải, dẫn đến trực tiếp làm tăng sự bài tiết natri và clorid với mức ngang bằng nhau và gián tiếp bằng tác dụng lợi tiểu làm giảm thể tích huyết tương. Mỗi liên hệ giữa renin - aldosterone được angiotensin II làm trung gian, do đó khi dùng phối hợp với valsartan, mức độ hạ kali máu sẽ thấp hơn so với chỉ dùng hydrochlorothiazid.

Ung thư da không phải u sắc tố

Dựa trên dữ liệu sẵn có từ các nghiên cứu dịch tễ học, mối liên quan tích lũy phụ thuộc vào liều lượng giữa hydrochlorothiazid và NMSC đã được quan sát thấy. Một nghiên cứu bao gồm 71.533 trường hợp mắc ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và 8.629 trường hợp mắc ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) tương ứng với 1.430.833 và 172.462 dân số đối chứng. Sử dụng hydrochlorothiazid liều cao (tích lũy ≥ 50.000 mg) có tỷ lệ chênh đã điều chỉnh là 1,29 (KTC 95%: 1,23-1,35) đối với BCC và 3,98 (KTC 95%: 3,68-4,31) đối với SCC. Một mối quan hệ đáp ứng liều tích lũy rõ ràng

đã được quan sát đối với cả BCC và SCC. Một nghiên cứu khác cho thấy mối liên quan có thể có giữa ung thư mô (SCC) và phơi nhiễm với hydrochlorothiazid: 633 trường hợp ung thư mô được so khớp với 63.067 dân số đối chứng, sử dụng chiến lược lấy mẫu theo tập hợp rủi ro. Mối quan hệ tích lũy giữa liều lượng và đáp ứng được chứng minh với tỷ lệ chênh điều chỉnh 2,1 (KTC 95%: 1,7-2,6) tăng lên tỷ lệ chênh 3,9 (3,0-4,9) khi sử dụng liều cao (~ 25.000 mg) và tỷ lệ chênh 7,7 (5,7-10,5) cho mức liều tích lũy cao nhất (~ 100.000 mg)

13. Đặc tính dược động học:

Valsartan/ hydrochlorothiazid

Khi dùng kết hợp với valsartan, sinh khả dụng của hydrochlorothiazid giảm khoảng 30%. Dược động học của valsartan không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng phối hợp với hydrochlorothiazid. Tương tác này không gây ảnh hưởng đến sự phối hợp giữa valsartan và hydrochlorothiazid, vì các nghiên cứu đối chứng trên lâm sàng đã cho thấy hiệu quả hạ huyết áp rõ rệt, cao hơn nhiều so với hiệu quả đạt được khi chỉ dùng từng thuốc đơn lẻ hoặc so với giả dược.

Valsartan

Hấp thu

Sau khi uống valsartan đơn độc, nồng độ đỉnh của valsartan trong huyết tương đạt được sau 2-4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 23%. Thức ăn làm giảm mức phơi nhiễm với valsartan khoảng 40% (được đo bằng diện tích dưới đường cong-AUC) và giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) khoảng 50%, mặc dù khoảng 8 giờ sau khi dùng thuốc, nồng độ valsartan trong huyết tương như nhau ở nhóm no và nhóm đói. Sự giảm diện tích dưới đường cong này không kèm theo sự giảm tác dụng điều trị có ý nghĩa lâm sàng, vì vậy valsartan có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố của valsartan ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 17 lít, cho thấy valsartan không được phân bố rộng rãi vào các mô. Valsartan gắn kết mạnh với protein huyết thanh (94-97%), chủ yếu là albumin huyết thanh.

Chuyển hóa

Valsartan không được chuyển hóa ở mức độ cao vì chỉ 20% liều dùng được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Một chất chuyển hóa hydroxy đã được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp (ít hơn 10% AUC của valsartan). Chất chuyển hóa này không có hoạt tính dược lý.

Thải trừ

Valsartan cho thấy động học phân rã theo kiểu hàm số mũ đa bội ($t_{1/2\alpha} < 1$ giờ và $t_{1/2\beta}$ khoảng 9 giờ). Valsartan chủ yếu được thải trừ qua phân (khoảng 83% liều dùng) và trong nước tiểu (khoảng 13% liều dùng), chủ yếu là dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải của valsartan trong huyết tương khoảng 2 lít/giờ và độ thanh thải của thuốc qua thận là 0,62 lít/giờ (khoảng 30% độ thanh thải toàn phần). Thời gian bán thải của valsartan là 6 giờ.

Hydrochlorothiazid

Hấp thu

Hydrochlorothiazid được hấp thu rất nhanh sau khi uống (t_{max} khoảng 2 giờ). Diện tích dưới đường cong trung bình (AUC) tăng tuyến tính và tỷ lệ với liều dùng trong khoảng liều điều trị. Ảnh hưởng của thức ăn lên sự hấp thu hydrochlorothiazid, nếu có, có rất ít ý nghĩa lâm sàng. Sinh khả dụng tuyệt đối của hydrochlorothiazid là 70% sau khi dùng đường uống.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến là 4-8 lít/kg. Hydrochlorothiazid trong tuần hoàn gắn với protein huyết thanh (40-70%), chủ yếu là với albumin huyết thanh. Hydrochlorothiazid cũng tích lũy trong hồng cầu gấp khoảng 3 lần nồng độ trong huyết tương.

Thải trừ

Hydrochlorothiazid được bài tiết chủ yếu dưới dạng không đổi.

Hydrochlorothiazid được thải trừ khỏi huyết tương với thời gian bán thải trung bình từ 6-15 giờ trong pha thải trừ cuối cùng. Không có thay đổi về động học của hydrochlorothiazid khi dùng liều lặp lại, và sự tích lũy thuốc là tối thiểu khi dùng liều một lần mỗi ngày. Hơn 95% liều hấp thu được bài tiết theo nước tiểu dưới dạng không đổi. Độ thanh thải của thận bao gồm quá trình lọc thụ động và bài tiết tích cực vào ống thận.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Người cao tuổi

Mức tiếp xúc toàn thân của người cao tuổi có phần cao hơn người trẻ, tuy nhiên điều này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Trên những dữ liệu còn hạn chế gợi ý rằng hệ số thanh thải toàn thân của hydrochlorothiazid giảm ở cả người cao tuổi khỏe mạnh cũng như bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp so với người trẻ khỏe mạnh.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (GFR) từ 30-70 ml/phút. Không có thông tin về việc sử dụng valsartan/hydrochlorothiazid cho bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút) và bệnh nhân đang thẩm tách máu. Valsartan gắn kết mạnh với protein huyết tương và không loại bỏ được bằng thẩm phân; trong khi đó sự thanh thải của hydrochlorothiazid đạt được bằng thẩm phân.

Trong suy thận, nồng độ đỉnh trong huyết tương và giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) của hydrochlorothiazid tăng và tốc độ bài tiết nước tiểu giảm. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến trung bình, đã quan sát thấy AUC của hydrochlorothiazid tăng 3 lần. AUC tăng 8 lần ở những bệnh nhân suy thận nặng. Hydrochlorothiazid được chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan

Trong một nghiên cứu về dược động học ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ (n = 6) hoặc trung bình (n = 5), mức độ phơi nhiễm của valsartan tăng gần gấp đôi so với người khỏe mạnh. Không có dữ liệu về việc sử dụng valsartan cho bệnh nhân bị suy gan nặng. Bệnh gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của hydrochlorothiazid.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 4 vỉ x 7 viên.

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

Bảo quản: Bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 27 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Nhà sản xuất.

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Ctra. Olaz-Chipi, 10. Poligono Industrial Areta, 31620 Huarte-Navarra, Tây Ban Nha.

Vai trò: Sản xuất, kiểm soát lô và xuất xưởng lô.

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Travesía de Roncesvalles, 1, 31699 Olloki (Navarra), Tây Ban Nha.

Vai trò: Đóng gói sơ cấp và thứ cấp.



GIÁM ĐỐC
Lê Thiết Cường