

Rx-Thuốc bán theo đơn

CLEANSARTAN

(Valsartan 80 mg và Hydrochlorothiazid 12,5 mg)



Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất:

Valsartan80 mg

Hydrochlorothiazid12,5 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể PH 101, crospovidon, cellulose vi tinh thể PH 102, silicon dioxid keo, magnesi stearat, hydroxy propyl methyl cellulose 5-cps, polyethylene glycol-400, titan dioxid.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim hình tròn, lõi hai mặt, màu trắng đến trắng ngà, nhãn hai mặt.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp.

Valsartan và hydrochlorothiazid được sử dụng để điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân huyết áp không được kiểm soát đúng mức khi điều trị bằng phương pháp đơn trị liệu bằng valsartan hoặc hydrochlorothiazid.

Valsartan và hydrochlorothiazid có thể được sử dụng như điều trị khởi đầu ở những bệnh nhân có thể cần dùng nhiều thuốc để đạt được mục tiêu huyết áp. Sự lựa chọn Valsartan và hydrochlorothiazid như điều trị khởi đầu cho cao huyết áp nên được dựa trên việc đánh giá tiềm năng lợi ích và nguy cơ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Liều khuyến cáo điều trị là một viên nén bao phim mỗi ngày. Để đạt được hiệu quả lâm sàng có thể dùng 80 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid hoặc 160 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid hoặc 320 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid. Trong trường hợp cần thiết có thể dùng tới 160 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazid hoặc 320 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazid.

Đối với điều trị khởi đầu, liều khởi đầu thông thường của valsartan và hydrochlorothiazid 160/12,5mg là mỗi ngày một lần. Liều dùng có thể được tăng lên sau 1-2 tuần với mức điều trị tối đa là một viên thuốc 320/25mg một lần mỗi ngày khi cần thiết để kiểm soát huyết áp. Valsartan và hydrochlorothiazid không được khuyến cáo như điều trị khởi đầu ở những bệnh nhân với sự suy giảm thể tích máu nội mạch.

Liều dùng hàng ngày tối đa là 320/25 mg.

Tác dụng hạ áp tối đa được quan sát thấy trong vòng từ 2 đến 4 tuần.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (Tốc độ lọc cầu thận (GFR) ≥ 30 mL/phút). Do thành phần hydrochlorothiazide, thuốc này chống chỉ định ở những bệnh nhân vô niệu và phải được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 mL/phút). Thuốc lợi tiểu thiazid đơn trị liệu không hiệu quả trong suy thận nặng (GFR < 30 mL/phút), nhưng có thể hữu ích khi được sử dụng với sự thận trọng thích đáng trong kết hợp với một thuốc lợi tiểu quai ngay cả ở những bệnh nhân với GFR < 30 mL/phút.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa. Do thành phần hydrochlorothiazide, thuốc này nên được sử dụng đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân suy gan nặng. Do thành phần valsartan, thuốc này nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân bị rối loạn tắc nghẽn đường mật.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ có thai.

Suy gan nặng, xơ gan mật và ứ mật.

Vô niệu, suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinine < 30 ml/phút).

Hạ kali huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết kéo dài, và triệu chứng tăng acid uric huyết.

Sử dụng đồng thời valsartan và hydrochlorothiazid với các sản phẩm có chứa aliskiren ở bệnh nhân tiểu đường hoặc suy thận (GFR < 60 mL/phút/1,73 m²).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Những thay đổi chất điện giải trong huyết thanh

Phải cẩn thận khi dùng thuốc bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, chất thay thế muối có chứa kali, hoặc các thuốc làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh (heparin, v.v...). Thuốc lợi tiểu thiazide có thể thúc đẩy sự khởi phát tình trạng hạ kali huyết hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng hạ kali huyết có sẵn. Thuốc lợi tiểu thiazide nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có các tình trạng liên quan đến mất kali đáng kể, ví dụ như suy thận trước thận (căn nguyên do tim) và bệnh lý thận mất muối. Nếu hạ kali huyết kèm theo các dấu hiệu lâm sàng (ví dụ như yếu, liệt

cơ, hoặc biến đổi trên ECG), nên ngưng sử dụng valsartan và hydrochlorothiazid. Nên điều chỉnh tình trạng hạ kali huyết và hạ magiê huyết có sẵn trước khi bắt đầu sử dụng các thiazide. Nồng độ kali và magiê huyết thanh nên được kiểm tra định kỳ. Tất cả các bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu thiazide nên được theo dõi sự mất cân bằng điện giải, đặc biệt là kali.

Thuốc lợi tiểu thiazide có thể thúc đẩy sự khởi phát tình trạng hạ natri huyết và nhiễm kiềm do giảm clo huyết hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng hạ natri huyết có sẵn. Hạ natri huyết, kèm theo triệu chứng thần kinh (buồn nôn, mất định hướng tiến triển, trạng thái đờ đẫn) đã được quan sát thấy trong trường hợp cá biệt. Thường xuyên theo dõi nồng độ natri trong huyết thanh cũng được khuyến cáo.

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

Những trường hợp mất muối và/hoặc mất thể tích tuần hoàn nặng như do dùng liều cao thuốc lợi tiểu, hạ huyết áp có triệu chứng hiếm có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị bằng valsartan và hydrochlorothiazid. Valsartan và hydrochlorothiazid chỉ nên được sử dụng sau khi điều chỉnh bất kỳ tình trạng mất thể tích tuần hoàn và/hoặc mất natri nào có sẵn, nếu không; điều trị nên bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, phải đặt bệnh nhân nằm ngửa, và trong trường hợp cần thiết phải truyền nước muối sinh lý. Tiếp tục điều trị khi huyết áp ổn định.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận: Nên thận trọng khi dùng valsartan và hydrochlorothiazid để điều trị tăng huyết áp. Ở bệnh nhân hẹp động mạch thận một hoặc hai bên hoặc hẹp trên bệnh nhân chỉ có một thận vì urê máu và creatinine huyết thanh có thể tăng ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (Tốc độ lọc cầu thận (GFR) \geq 30mL/phút). Do thành phần hydrochlorothiazide, valsartan và hydrochlorothiazid phải được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30mL/phút). Thuốc lợi tiểu thiazide có thể thúc đẩy tình trạng tăng nitơ máu ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính. Đơn trị liệu với thuốc lợi tiểu thiazide không hiệu quả trong suy thận nặng (GFR < 30mL/phút), nhưng có thể hữu ích khi kết hợp một cách thận trọng với thuốc lợi tiểu quai ngay cả ở những bệnh nhân với GFR < 30mL/phút.

Việc sử dụng các thuốc chẹn thụ thể ARBs, bao gồm cả valsartan hoặc các thuốc ức chế men chuyển ACEIs với Aliskiren nên tránh ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30mL/phút).

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa. Valsartan và hydrochlorothiazid nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân bị rối loạn tắc nghẽn đường mật và suy gan nặng.

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

Lupus ban đỏ hệ thống: Đã có những báo cáo về thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide làm nặng hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

Những rối loạn chuyển hóa khác

Thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide có thể làm thay đổi khả năng dung nạp đường glucose và làm tăng nồng độ của cholesterol và triglyceride.

Giống như các thuốc lợi tiểu khác, hydrochlorothiazide có thể tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh do giảm độ thanh thải của acid uric và có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng acid uric máu và thúc đẩy bệnh gút ở những bệnh nhân nhạy cảm.

Thiazide làm giảm bài tiết canxi trong nước tiểu và có thể gây tăng nhẹ canxi trong huyết thanh trong trường hợp không có các rối loạn chuyển hóa canxi. Vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ canxi trong huyết thanh, nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân tăng calci huyết. Tăng rõ rệt calci huyết không đáp ứng với ngưng thiazide hoặc calci huyết $\geq 12\text{mg/dL}$ có thể là bằng chứng của một quá trình tăng calci huyết độc lập với thiazide có sẵn. Thay đổi bệnh lý của tuyến cận giáp ở bệnh nhân tăng calci huyết và giảm phosphate huyết đã được quan sát thấy ở một vài bệnh nhân điều trị bằng thiazide kéo dài. Nếu xảy ra tăng calci huyết, cần làm rõ chẩn đoán.

Tổng quát: Thường gặp phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân dị ứng và hen suyễn.

Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính

Hydrochlorothiazide, là một sulfonamide, đã có liên quan với một phản ứng đặc biệt dẫn đến cận thị thoáng qua cấp tính và bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của tình trạng giảm thị lực hoặc đau nhãn cầu và diễn hình là xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn.

Việc điều trị tiên quyết là ngưng hydrochlorothiazide càng nhanh càng tốt. Điều trị y tế hoặc phẫu thuật có thể cần phải được xem xét nếu áp lực nội nhãn vẫn không kiểm soát được. Yếu tố

nguy cơ phát triển tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng sulfonamide hoặc penicillin.

Bệnh nhân suy tim/sau nhồi máu cơ tim: Ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng), điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin liên quan đến thiếu niệu và/hoặc chứng tăng nitơ huyết tiến triển, và trong trường hợp hiếm hoi liên quan với suy thận cấp và/hoặc tử vong. Đánh giá bệnh nhân bị suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim nên luôn luôn đi kèm với đánh giá chức năng thận.

Thuốc phong tỏa kép hệ thống Renin - Angiotensin: Cần thận trọng khi điều trị đồng thời thuốc đối kháng thụ thể renin - angiotensin ARBs, bao gồm valsartan, với các thuốc phong tỏa hệ renin - angiotensin khác như thuốc ức chế men chuyển hoặc Aliskiren.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng mang thai: Tương tự như bất kỳ loại thuốc nào có tác động trực tiếp trên RAAS, thuốc này không nên được sử dụng ở phụ nữ có khả năng mang thai. Các bác sĩ chuyên khoa khi kê toa bất kỳ thuốc nào tác động lên RAAS ở các phụ nữ có khả năng mang thai, nên tư vấn về nguy cơ tiềm ẩn của các thuốc này trong thời gian mang thai.

Phụ nữ có thai

Tương tự như bất kỳ loại thuốc nào có tác động trực tiếp trên RAAS, không nên được sử dụng thuốc này trong thời kỳ mang thai.

Do cơ chế hoạt động các chất đối kháng angiotensin II, nguy cơ ảnh hưởng tới thai nhi không thể bị loại trừ. Dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) (một nhóm thuốc đặc hiệu tác động trên hệ renin-angiotensin-aldosterone - RAAS) cho phụ nữ có thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối được báo cáo gây tổn thương hoặc chết đối với thai nhi đang phát triển trong tử cung. Ngoài ra, trong các dữ liệu hồi cứu, sử dụng thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong 3 tháng đầu có liên quan đến nguy cơ tiềm tàng của dị tật bẩm sinh. Đã có báo cáo về sảy thai tự phát, thiếu ối và rối loạn chức năng thận ở trẻ sơ sinh khi người phụ nữ mang thai vô ý uống nhầm valsartan.

Thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide liên quan tới vàng da hoặc giảm tiểu cầu ở thai nhi trong tử cung và trẻ sơ sinh, và cũng có thể liên quan tới những tác dụng phụ khác đã xảy ra trên người lớn.

Nếu phát hiện có thai trong thời kỳ điều trị, nên ngừng điều trị thuốc này càng sớm càng tốt.

Phụ nữ cho con bú: Chưa rõ valsartan có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Valsartan được bài tiết qua sữa của chuột cho con bú.

Hydrochlorothiazide qua được nhau thai và được bài tiết qua sữa mẹ. Do đó không nên dùng thuốc này cho phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản: Không có thông tin về tác động của valsartan hoặc hydrochlorothiazide trên khả năng sinh sản của con người. Các nghiên cứu ở chuột không hiển thị bất kỳ ảnh hưởng của valsartan hoặc hydrochlorothiazide về khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Giống như các thuốc chống tăng huyết áp khác, phải cẩn thận khi lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Valsartan - Hydrochlorothiazide: Những tương tác thuốc sau có thể xuất hiện do cả hai thành phần (Valsartan và/hoặc Hydrochlorothiazide) của thuốc này:

Lithium: Tăng nồng độ Lithium trong máu có thể đảo ngược và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời Lithium với các chất ức chế ACE, các chất kháng thụ thể Angiotensin II hoặc các Thiazide. Vì độ thanh thải ở thận của Lithium giảm do các Thiazide, nguy cơ độc tính của Lithium có thể tăng hơn với thuốc này. Vì vậy theo dõi cẩn thận nồng độ Lithium trong máu trong suốt quá trình điều trị phối hợp được khuyến cáo.

Valsartan: Những tương tác thuốc sau có thể xuất hiện do valsartan, thành phần của thuốc này:

Thuốc phong tỏa kép hệ Renin - Angiotensin (RAS) gồm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin, thuốc ức chế men chuyển hoặc aliskiren: Việc sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin (ARBs), bao gồm valsartan, với các thuốc khác tác dụng lên hệ Renin - Angiotensin có liên quan đến sự tăng tỉ lệ tụt huyết áp, tăng kali huyết, và các thay đổi về chức năng thận so với đơn trị liệu. Cần khuyến cáo theo dõi huyết áp, chức năng thận và điện giải ở các bệnh nhân dùng thuốc này và các thuốc khác tác dụng lên hệ Renin - Angiotensin RAS. Cần tránh việc sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin bao gồm valsartan hoặc thuốc ức chế men chuyển ACEI với aliskiren ở bệnh nhân suy thận nặng (Tốc độ lọc cầu thận GFR < 30mL/phút).

Việc sử dụng đồng thời ARBs - bao gồm Valsartan - hoặc thuốc ức chế men chuyển ACEI với Aliskiren là chống chỉ định với bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Valsartan đơn trị liệu không có tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng với các thuốc sau: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Kali: Cần thận trọng khi dùng thuốc bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, chất thay thế muối có chứa kali, hoặc các thuốc làm thay đổi nồng độ kali trong huyết thanh (heparin, v.v...) và phải kiểm tra thường xuyên nồng độ kali trong huyết thanh bệnh nhân.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm cả các chất ức chế có chọn lọc cyclooxygenase-2 (chất ức chế COX-2): Khi các thuốc đối vận angiotensin II được sử dụng đồng thời với NSAIDs, hiệu quả hạ huyết áp có thể suy giảm. Hơn nữa, ở những bệnh nhân lớn tuổi, thể tích suy giảm (bao gồm cả những người điều trị bằng thuốc lợi tiểu), hoặc bị tổn hại chức năng thận, đồng thời sử dụng thuốc đối vận angiotensin II và NSAIDs có thể dẫn đến gia tăng nguy cơ làm chức năng thận xấu đi. Vì vậy, theo dõi chức năng thận được khuyến cáo khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị ở những bệnh nhân sử dụng valsartan có dùng đồng thời thuốc NSAID.

Vận chuyển: Kết quả từ một nghiên cứu trong ống nghiệm trên mô gan người cho thấy valsartan đó là một chất nền của chất vận chuyển hấp thu thuốc vào bên trong gan OATP1B1 và chất vận chuyển thuốc ra ngoài gan MRP2. Điều trị đồng thời các chất ức chế chất vận chuyển hấp thu (rifampin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra ngoài (ritonavir) có thể làm tăng sự tiếp xúc valsartan trong cơ thể.

Hydrochlorothiazide: Có nguy cơ xảy ra những tương tác thuốc dưới đây do thành phần thiazide của thuốc này:

Các thuốc chống tăng huyết áp khác: Các thiazide làm tăng hiệu quả hạ huyết áp của thuốc điều trị tăng huyết áp khác (ví dụ như guanethidine, methyl dopa, thuốc chẹn beta, thuốc giãn mạch, các thuốc chẹn kênh canxi, chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc chẹn thụ thể Angiotensin (ARB) và thuốc ức chế trực tiếp Renin (DRIs)).

Thuốc giãn cơ xương: Các thiazide bao gồm hydrochlorothiazide làm tăng hoạt động giãn cơ xương như là dẫn chất của curare.

Thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali trong huyết thanh: Tác dụng gây giảm kali huyết của thuốc lợi tiểu có thể tăng lên do dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu làm bài tiết kali, corticosteroid, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G và dẫn chất của acid salicylic hoặc thuốc chống loạn nhịp tim.

Thuốc ảnh hưởng đến lượng natri trong huyết thanh: Tác dụng gây giảm natri của thuốc lợi tiểu có thể được tăng cường do dùng đồng thời các loại thuốc như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc chống động kinh, vv... Thận trọng được khuyến cáo khi sử dụng trong thời gian dài với các thuốc này.

Thuốc chống đái tháo đường: Thiazide có thể làm thay đổi dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều insulin và thuốc chống đái tháo đường dạng uống.

Thuốc trợ tim Digitalis glycosides: Tác dụng phụ của thiazide có thể là hạ kali hoặc magiê huyết, làm cho có thể khởi phát loạn nhịp tim do digitalis.

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) và ức chế chọn lọc Cox-2: Dùng kết hợp với các thuốc kháng viêm không Steroid (ví dụ như dẫn chất của acid salicylic, indomethacin) có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu và chống tăng huyết áp của thành phần thiazide trong thuốc này. Giảm thể tích máu đồng thời có thể dẫn tới tình trạng suy thận cấp.

Allopurinol: Dùng phối hợp thuốc lợi tiểu thiazide (bao gồm hydrochlorothiazide) có thể làm tăng tỷ lệ bị phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Amantadine: Dùng phối hợp thuốc lợi tiểu thiazide (bao gồm hydrochlorothiazide) có thể làm tăng nguy cơ biến cố ngoại ý do amantadine.

Các thuốc chống ung thư (ví dụ như cyclophosphamide, methotrexate): Dùng phối hợp thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm giảm bài tiết qua thận đối với những thuốc gây độc tế bào và làm tăng tác dụng ức chế tủy xương của các thuốc này.

Thuốc kháng Cholinergic: Khả dụng sinh học của thuốc lợi tiểu dạng thiazide có thể tăng do các thuốc kháng cholinergic (ví dụ như atropine, biperiden), hiển nhiên là do giảm nhu động dạ dày - ruột và tốc độ làm trống dạ dày. Trái lại, các thuốc tăng nhu động như cisaprid có thể làm giảm sinh khả dụng của các loại thuốc lợi tiểu thiazide.

Các resin trao đổi ion: Sự hấp thu của thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, sẽ giảm bởi cholestyramin hoặc colestipol. Tuy nhiên, dùng xen kẽ hydrochlorothiazide và resin như khi hydrochlorothiazide được sử dụng ít nhất 4 giờ trước hoặc 4-6 giờ sau khi sử dụng.

Resin có khả năng sẽ giảm thiểu sự tương tác.

Vitamin D: Khi dùng thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, với vitamin D hoặc muối calcium có nguy cơ làm tăng nồng độ calci trong huyết thanh.

Ciclosporin: Khi phối hợp với cyclosporine có thể gây tăng nguy cơ tăng acid uric huyết và biến chứng dạng gút.

Muối calcium: Khi dùng chung với thuốc lợi tiểu thiazide có thể dẫn đến làm tăng calci huyết do tăng tái hấp thu calci ở ống thận.

Diazoxide: Thuốc lợi tiểu thiazide có thể gây tăng hiệu quả tăng đường huyết của diazoxide.

Methylidopa: Đã có những báo cáo trong y văn về thiếu máu tán huyết xảy ra khi dùng đồng thời hydrochlorothiazide và methylidopa.

Rượu, các loại thuốc an thần nhóm barbiturat hoặc các chất ma túy: Dùng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazide với rượu, các barbiturat, các chất ma túy có thể làm tăng khả năng hạ huyết áp tư thế.

Các Pressor amines: Hydrochlorothiazide có thể làm giảm đáp ứng với các Pressor amines như

noradrenaline. Ý nghĩa lâm sàng của hiệu ứng này là không chắc chắn và không đủ để ngăn cản việc sử dụng các thuốc này.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và các phát hiện trong phòng thí nghiệm xảy ra thường xuyên hơn với valsartan và hydrochlorothiazid so với giả dược. Không quan sát thấy các phản ứng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng với valsartan phối hợp hydrochlorothiazid nhưng có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng valsartan và hydrochlorothiazid dựa trên kinh nghiệm khi điều trị valsartan hoặc hydrochlorothiazid đơn lẻ.

Tác dụng không mong muốn được liệt kê bên dưới được phân loại theo hệ thống cơ quan và tần suất. Tần số được xác định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100, <1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000, <1/100$), hiếm gặp ($\geq 1 / 10000, <1/1000$), rất hiếm gặp ($<1/10000$), không được biết đến (không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Dưới đây là dữ liệu trình bày các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo.

Tần suất tác dụng không mong muốn với valsartan/hydrochlorothiazid

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp	Mất nước
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất hiếm gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Dị cảm
Chưa biết	Ngất
Rối loạn về mắt	
Ít gặp	Giảm thị lực
Rối loạn về tai và thính giác	
Ít gặp	Ù tai
Rối loạn mạch máu	
Ít gặp	Huyết áp thấp
Rối loạn ở hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Ít gặp	Ho
Chưa biết	Phù phổi không do tim mạch
Rối loạn tiêu hóa	

Rất hiếm gặp	Bệnh tiêu chảy
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Đau cơ
Rất hiếm gặp	Đau khớp
Rối loạn thận và tiết niệu	
Chưa biết	Suy giảm chức năng thận
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	
Ít gặp	Mệt mỏi
Khi nghiên cứu	
Chưa biết	Tăng acid uric huyết thanh, tăng bilirubin huyết thanh và tăng creatinin huyết thanh, giảm kali máu, hạ huyết áp, tăng nồng độ urê máu, giảm bạch cầu

Thông tin bổ sung về từng thành phần

Các phản ứng bất lợi đã báo cáo trước đây với một trong các thành phần riêng lẻ có thể là phản ứng có thể xảy ra với viên nén valsartan và hydrochlorothiazid, ngay cả khi không được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng đối với sản phẩm này.

Valsartan:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp	Giảm bạch cầu trung tính
Hiếm gặp	Thiếu máu, thiếu máu tế bào nhỏ, giảm haematocrit/haemoglobin, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Hiếm gặp	Phản ứng dị ứng, ngứa, phát ban trên da, phản ứng phản vệ, phù mạch, tăng nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp	Tăng kali máu
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Hoa mắt, chóng mặt, mệt, đau đầu
Hiếm gặp	Lo âu, lơ mơ, mất ngủ, dị cảm, bất lực
Rối loạn hệ tim mạch	

Ít gặp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, ngất
Hiếm gặp	Đánh trống ngực, đau ngực
Rối loạn hệ tim mạch	
Ít gặp	Ho khan
Hiếm gặp	Khó thở
Rối loạn về mắt	
Ít gặp	Nhìn mờ
Rối loạn ở tai và thính giác	
Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn tiêu hóa	
Ít gặp	Tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, đau bụng trên
Hiếm gặp	Chán ăn, khô miệng, rối loạn vị giác, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, nôn
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Đau khớp, đau lưng
Hiếm gặp	Co cơ, đau cơ, tiêu cơ vân cấp
Rối loạn mật	
Hiếm gặp	Viêm gan, các chỉ số xét nghiệm chức năng gan tăng
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp	Tăng urê máu
Ít gặp	Tăng creatinin máu, rối loạn chức năng thận

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng giảm thể tích hồng cầu có thể dẫn đến sự mất cân bằng điện giải.

Tần số của các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi sử dụng hydrochlorothiazid đơn lẻ bao gồm:

Rối loạn hệ hô hấp	
Hiếm gặp	Khó thở, viêm phổi, phù phổi (phản ứng phản vệ), suy hô hấp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Hiếm gặp	Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	

Thường gặp	Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (liều cao).
Ít gặp:	Hạ magnesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiềm hóa giảm clor huyết, hạ phosphate huyết.
Rối loạn hệ tim mạch	
Ít gặp	Loạn nhịp tim
Rối loạn hệ thần kinh	
Hiếm gặp:	Dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm
Rối loạn về mắt	
Hiếm gặp	Mờ mắt
Rối loạn tiêu hóa	
Ít gặp:	Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, tiêu chảy, co thắt ruột
Rối loạn ngoài da và tổ chức dưới da	
Ít gặp	Mày đay, phát ban, nhiễm cảm ánh sáng
Hiếm gặp	Viêm mạch, ban, xuất huyết, hồng ban đa dạng, viêm da, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.
Rối loạn thận và tiết niệu	
Hiếm gặp	Suy thận, viêm thận kẽ
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	
Thường gặp	Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu
Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ, sốt

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Quá liều với valsartan có thể gây hạ huyết áp, có thể dẫn đến mức độ suy nhược, suy nhược tuần hoàn và/hoặc sốc. Ngoài ra, các dấu hiệu và triệu chứng sau đây có thể xảy ra do quá liều của thành phần hydrochlorothiazid: buồn nôn, buồn ngủ, giảm thể tích máu, và rối loạn điện giải liên quan đến loạn nhịp tim và co thắt cơ.

Điều trị

Các biện pháp điều trị phụ thuộc vào thời gian uống thuốc và loại và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, sự ổn định của tình trạng tuần hoàn là quan trọng hàng đầu.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở vị trí nằm ngửa và nên bổ sung muối nhanh chóng.

Valsartan không thể bị loại trừ bằng phương pháp lọc máu vì nó gắn kết mạnh trong huyết tương, trong khi đó hydrochlorothiazid có thể loại bỏ được bằng thẩm tách.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Hormon hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) là angiotensin II, được tạo thành từ angiotensin I nhờ xúc tác của men chuyển angiotensin (ACE). Angiotensin II gắn với các thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào của nhiều loại mô khác nhau. Nó có nhiều các tác dụng sinh lý, bao gồm cả tác dụng trực tiếp và gián tiếp lên sự điều hòa huyết áp. Vì là tác nhân co mạch mạnh, angiotensin II có ảnh hưởng trực tiếp lên huyết áp. Thêm vào đó nó còn gây ứ natri và kích thích bài tiết aldosteron.

Valsartan là một thuốc đối kháng receptor angiotensin II đặc hiệu và có hoạt tính dùng đường uống. nó tác động chọn lọc trên thụ thể AT1 mà thụ thể này kiểm soát hoạt động của angiotensin II. Nồng độ angiotensin II tăng lên trong huyết tương sau khi dùng thuốc chặn thụ thể AT1 với valsartan có thể gây kích thích các thụ thể AT2 không bị khóa và điều này làm cân bằng hiệu quả của thụ thể AT1. Valsartan không có bất cứ hoạt động chủ vận nào đối với thụ thể AT1 nhưng có ái lực với thụ thể AT1 mạnh gấp 20.000 lần so với thụ thể AT2. Valsartan không ức chế men chuyển ACE, tên là kininase II, nó chuyển Ang I thành Ang II và thoái hóa bradykinin. Những tác dụng phụ liên quan đến bradykinin không xảy ra. Trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh nhóm điều trị bằng valsartan với nhóm ức chế men chuyển (ACE) tỷ lệ ho khan thấp hơn đáng kể ($P < 0,05$) ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng valsartan so với nhóm ức chế men chuyển (2,6% so với 7,9%). Ở một thử nghiệm lâm sàng với nhóm bệnh nhân có tiền sử ho khan khi điều trị bằng chất ức chế men chuyển, 19,5% điều trị bằng valsartan và 19% bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid bị ho so với 68,5% bệnh nhân điều trị ức chế men chuyển ($p < 0,5$), Valsartan không gắn kết cũng như không chặn các thụ thể hormone khác hay kênh ion được biết là rất quan trọng đối với điều hòa hệ tim mạch.

Valsartan điều trị bệnh nhân tăng huyết áp làm hạ huyết áp mà không ảnh hưởng tới nhịp tim.

Trên hầu hết các bệnh nhân, sau khi dùng một liều duy nhất, tác dụng chống tăng huyết áp đạt được trong vòng 2 giờ hạ huyết áp tối đa đạt được trong vòng 4-6 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp duy trì trong hơn 24 giờ kể từ khi dùng thuốc. Trong quá trình dùng liều nhắc lại, mức độ giảm huyết áp tối đa ở bất cứ liều nào đạt được trong vòng 2-4 tuần và được duy trì trong suốt quá trình điều trị dài hạn. Nếu phối hợp với hydrochlorothiazid thì có thể đạt được mức hạ huyết áp thêm đáng kể.

Hoạt động chủ yếu của thuốc lợi tiểu thiazid xảy ra trên ống lượn xa của thận. Trên vỏ thận nó gắn kết với một receptor có ái lực cao để phát huy tác dụng lợi tiểu và nó ức chế vận chuyển NaCl ở ống lượn xa. Tác dụng của các thiazid là thông qua ức chế chất đồng vận Na^+Cl^- có lẽ do tranh chấp vị trí của Cl^- do đó ảnh hưởng đến cơ chế hấp thu chất điện giải: trực tiếp là làm tăng bài tiết Na và Cl với khối lượng tương đương, gián tiếp tăng hoạt động lợi tiểu dẫn đến giảm thể tích huyết tương, kết quả tăng cường hoạt động của renin, tăng cường bài tiết aldosterone, tăng lượng kali bài tiết qua nước tiểu, và giảm nồng độ kali trong huyết thanh. Mối liên hệ giữa renin-aldosteron trung gian qua angiotensin II làm phục hồi lượng kali bị mất do thuốc lợi tiểu này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Valsartan

Hấp thu: Sau uống valsartan đơn độc, nồng độ đỉnh trong huyết tương của valsartan đạt được trong 2-4 giờ. Khả dụng sinh học tuyệt đối trung bình của valsartan là 23%. Khi valsartan uống chung với thức ăn, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương của valsartan giảm 48% mặc dù nồng độ trong huyết tương lúc 8 giờ sau uống thuốc ở nhóm đói và nhóm no là như nhau. Tuy nhiên, việc giảm diện tích dưới đường cong nồng độ không kèm theo giảm tác dụng điều trị có ý nghĩa trên lâm sàng, và valsartan do đó có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

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

Chuyển dạng sinh học/Chuyển hóa: Valsartan không được chuyển hóa ở mức độ cao, chỉ khoảng 20% liều dùng được tìm thấy dưới dạng các chất chuyển hóa. Một chất chuyển hóa hydroxy đã được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp (ít hơn 10% AUC valsartan). Chất chuyển hóa này là dược chất không hoạt động.

Thải trừ: Valsartan có dược động học phân rã theo hàm số mũ đa bội ($t_{1/2\alpha} < 1$ giờ và $t_{1/2\beta}$ vào khoảng 9 giờ). Valsartan chủ yếu là được thải trừ qua phân (khoảng 83% liều dùng) và nước tiểu (khoảng 13% liều dùng), chủ yếu là ở dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải của valsartan trong huyết tương là khoảng 2 L/giờ và độ thanh thải ở thận là 0,62 L/giờ (khoảng 30% tổng số lượng giải phóng). Thời gian bán hủy của valsartan là 6 giờ.

Dược động học của valsartan là một đường tuyến tính tương ứng với các liều đã thử. Không có sự thay đổi động học của valsartan ở những liều nhắc lại, và tích lũy rất ít khi dùng một liều duy nhất hàng ngày. Nồng độ thuốc trong huyết tương tương tự ở nam và nữ.

Hydrochlorothiazide

Hấp thu: Hấp thu hydrochlorothiazide rất nhanh sau khi uống (t_{max} khoảng 2 giờ). Diện tích dưới đường cong trung bình tăng tuyến tính và tỷ lệ theo liều dùng trong khoảng liều điều trị. Tính khả dụng toàn thân có thể tăng hoặc giảm khi dùng hydrochlorothiazide cùng với thức ăn đã được báo cáo khi so với tình trạng nhịn ăn. Sự khác biệt về tác động đó ít giá trị và ít có ý nghĩa trong lâm sàng. Sinh khả dụng tuyệt đối của hydrochlorothiazide là 70% sau khi uống.

Phân bố: Dược động phân bố và thải trừ nói chung có dạng phân rã theo kiểu hàm số mũ hai. Thể tích phân bố biểu kiến là 4-8 L/kg. Hydrochlorothiazide trong tuần hoàn gắn với protein huyết thanh (40-70%), chủ yếu là albumin huyết thanh. Hydrochlorothiazide cũng tích lũy trong hồng cầu cao hơn xấp xỉ gấp 3 lần trong huyết tương.

Chuyển hóa: Hydrochlorothiazide được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi.

Thải trừ: Thời gian bán thải khỏi huyết tương của hydrochlorothiazide trung bình từ 6 đến 15 giờ trong thì thải trừ tận cùng. Không có thay đổi về dược động hydrochlorothiazide khi dùng liều lặp lại, và sự tích lũy là tối thiểu với liều một lần/ngày. Hơn 95% liều hấp thu được bài tiết theo nước tiểu dưới dạng không đổi.

Valsartan/hydrochlorothiazide: Độ khả dụng toàn thân của hydrochlorothiazide giảm xuống 30% khi dùng phối hợp với valsartan. Dược động của valsartan không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng phối hợp với hydrochlorothiazide. Sự tương tác này không ảnh hưởng tới sự phối hợp thuốc giữa valsartan và hydrochlorothiazide, bởi vì trong các nghiên cứu đối chứng trên lâm sàng cho thấy khi dùng phối hợp như trên thì tác dụng chống tăng huyết áp mạnh hơn hẳn so với dùng đơn lẻ từng thuốc hoặc so với giả dược.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người già

Mức tiếp xúc toàn thân của người lớn 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 hydrochlorothiazide giảm ở cả người lớn tuổi khỏe mạnh cũng như bệnh nhân tăng huyết áp lớn tuổi so với người trẻ khỏe mạnh.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều đối với những bệnh nhân có GFR từ 30-70mL/phút.

Không có thông tin về việc sử dụng valsartan và hydrochlorothiazid cho bệnh nhân suy thận nặng (GRF < 30mL/phút) và bệnh nhân đang thẩm tách. Valsartan gắn kết cao với protein huyết

tương và không bị loại bỏ bằng thẩm tách trong khi đó sự thanh thải hydrochlorothiazide đạt được do thẩm tách.

Trong suy thận, nồng độ đỉnh trong huyết tương và giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) của hydrochlorothiazide tăng và tốc độ bài tiết nước tiểu giảm. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến trung bình, thời gian bán thải trung bình gần như tăng gấp đôi. Độ thanh thải qua thận của hydrochlorothiazide cũng giảm xuống khá nhiều so với độ thanh thải qua thận vào khoảng 300phút/mL của bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Vì vậy, valsartan và hydrochlorothiazid nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30mL/phút).

Suy gan

Trong một nghiên cứu về dược động học của bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ (n=6) hoặc vừa (n=5), mức độ tiếp xúc của valsartan tăng gần gấp đôi so với bệnh nhân khỏe mạnh. Không có số liệu về sử dụng valsartan cho bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của hydrochlorothiazide và không cần thiết xem xét việc giảm liều.

Tuy nhiên, valsartan và hydrochlorothiazid nên được sử dụng đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân bị rối loạn tắc nghẽn đường mật và suy gan nặng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP 41.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

TITAN LABORATORIES PRIVATE LIMITED

Plot No. E-27/1, E-27/2, M.I.D.C., Mahad, Village-Jite, Raigad 402309, Maharashtra State, Ấn Độ.

3
11