

Thuốc 46 hàng thụ thể angiotensin II (valsartan) kết hợp với thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazide).

#### **MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN**

##### **Dạng bào chế**

Co-Diovan 80/12,5 mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, không bẻ được, kích thước chiều dài khoảng 10,2 mm, chiều ngang 5,4 mm, dày 3,7 mm và nặng khoảng 156 mg. Viên nén màu cam nhạt, được in chữ HGH trên một mặt và chữ CG trên mặt kia.

Co-Diovan 160/12,5 mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, không bẻ được, kích thước chiều dài khoảng 15,2 mm, chiều ngang 6,2 mm, dày 4,4 mm và nặng khoảng 312 mg. Viên nén màu đỏ sẫm, được in chữ HHH trên một mặt và chữ CG trên mặt kia.

Co-Diovan 160/25 mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, không bẻ được, kích thước chiều dài khoảng 14,2 mm, chiều ngang 5,7 mm, dày 4,5 mm và nặng khoảng 310 mg. Viên nén màu cam-nâu, được in chữ HXH trên một mặt và chữ NVR trên mặt kia.

Co-Diovan 320/12,5 mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, không bẻ được, kích thước chiều dài khoảng 17,7 mm, chiều ngang 8,2 mm, dày 5,6 mm và nặng khoảng 608 mg. Viên nén màu hồng, được in chữ HIL trên một mặt và chữ NVR trên mặt kia.

Co-Diovan 320/25 mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, không bẻ được, kích thước chiều dài khoảng 17,7 mm, chiều ngang 8,2 mm, dày 5,6 mm và nặng khoảng 620 mg. Viên nén màu vàng, được in chữ CTI trên một mặt và chữ NVR trên mặt kia.

##### **Hoạt chất**

Hoạt chất chính: (S)-N-valeryl-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-valine (INN = valsartan) và 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide (= hydrochlorothiazide).

Một viên Co-Diovan chứa 80 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide, hoặc 160 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide, hoặc 160 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide, hoặc 320 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide, hoặc 320 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide.

Hình thức viên thuốc có thể khác nhau giữa các nước. Các hàm lượng có thể không sẵn có ở tất cả các nước.

##### **TÁ ĐƯỢC**

Co-Diovan 80/12,5 mg: Silicon dioxide dạng keo; crospovidone; hydroxypropyl methylcellulose; magnesi stearat; cellulose vi tinh thể; polyethylene glycol; talc; titan dioxide (E171); oxide sắt màu đỏ (E172); oxide sắt màu vàng (E172).

Co-Diovan 160/12,5 mg: Silicon dioxide dạng keo; crospovidone; hydroxypropyl methylcellulose; magnesi stearat; cellulose vi tinh thể; polyethylene glycol; talc; titan dioxide (E171); oxide sắt màu đỏ (E172); oxide sắt màu vàng (E172); oxide sắt màu đen (E172).

Co-Diovan 160/25 mg: Silicon dioxide dạng keo; crospovidone; hydroxypropyl methylcellulose; magnesi stearat; cellulose vi tinh thể; polyethylene glycol; talc; titan dioxide (E171); oxide sắt màu đỏ (E172); oxide sắt màu vàng (E172); oxide sắt màu đen (E172).

Co-Diovan 320/12,5 mg: Silicon dioxide dạng keo; crospovidone; hydroxypropyl methylcellulose; magnesi stearat; cellulose vi tinh thể; polyethylene glycol; talc; titan dioxide (E171); oxide sắt màu đỏ (E172).

Co-Diovan 320/25 mg: Silicon dioxide dạng keo; crospovidone; hydroxypropyl methylcellulose; magnesi stearat; cellulose vi tinh thể; polyethylene glycol; talc; titan dioxide (E171); oxide sắt màu vàng (E172).

Công thức bào chế có thể khác nhau giữa các nước.

##### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị tăng huyết áp cho người lớn, 18 tuổi trở lên.

Co-Diovan 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.

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

##### **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

###### **Liều dùng**

Liều khuyến cáo điều trị của Co-Diovan 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 hydrochlorothiazide hoặc 160 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide hoặc 320 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Trong trường hợp cần thiết có thể dùng tới 160 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide hoặc 320 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide.

Đối với điều trị khởi đầu, liều khởi đầu thông thường của Co-Diovan 160/12,5 mg 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 320/25 mg một lần mỗi ngày khi cần thiết để kiểm soát huyết áp. Co-Diovan không được khuyến cáo như điều trị khởi đầu ở những bệnh nhân với suy giảm thể tích máu nội mạch (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

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.

Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (Tốc độ lọc cầu thận (GFR)  $\geq 30$  ml / phút). Do thành phần hydrochlorothiazide, Co-Diovan chống chỉ định ở những bệnh nhân vô niệu (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH) và phải được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR  $< 30$  ml / phút) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG và ĐƯỢC LÀM SÁNG, ). Thuốc lợi tiểu thiazide 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, Co-Diovan nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy gan nặng. Do thành phần valsartan, Co-Diovan nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân bị rối loạn tác nghẽn đường mật (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG).

#### Trẻ em (dưới 18 tuổi)

Tính an toàn và hiệu quả của Co-Diovan chưa được xác định ở trẻ em dưới 18 tuổi.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Được biết quá mẫn cảm với valsartan, hydrochlorothiazide, các thuốc khác là dẫn xuất của sulfonamide hoặc bất cứ thành phần nào của Co-Diovan.

Phụ nữ có thai (xem phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN)  
Do chứa hydrochlorothiazide, Co-Diovan được chống chỉ định ở những bệnh nhân vô niệu.

Sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin ARBs - bao gồm cả Valsartan - hoặc thuốc ức chế men chuyển ACEIs và AIIakren đối với bệnh nhân dialysis đường type II (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, mục Thuốc phong tỏa kép hệ Renin - Angiotensin RAS).

#### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. *Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.*

*Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.*

#### 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 (cần nguyên do tìm) 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 Co-Diovan. Nếu điều chỉnh tình trạng hạ kali huyết và hạ magie huyết có sẵn trước khi bắt đầu sử dụng các thiazide, nồng độ kali và magie 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, nôn trớ, trạng thái độ đần), đã được quan sát thấy trong trường hợp có 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 hiem có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị Co-Diovan. Co-Diovan chỉ nên được sử dụng sau khi đã ổn định 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 Co-diovan 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 ure 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)  $\geq 30$  ml / phút). Do thành phần hydrochlorothiazide, Co-Diovan phải được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR  $< 30$  ml / 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  $< 30$  ml / 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  $< 30$  ml / phút (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và ĐƯỢC LÀM SÁNG, mục Được đồng học).

Việc sử dụng các thuốc chẹn thụ thể ARBs, bao gồm cả Valsartan hoặc các thuốc ức chế men chuyển ACEIs với AIIakren nên tránh ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR  $< 30$  ml / phút) (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, tiểu mục Thuốc phong tỏa kép hệ RAA)

#### Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa. Co-Diovan nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân bị rối loạn tác nghẽn đường mật và suy gan nặng (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH và ĐƯỢC LÀM SÁNG, mục Được đồng học).

#### Phù mạch

Phù mạch, bao gồm sưng thành quản và thành mồm, gây tắc nghẽn đường thở và / hoặc sưng 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. Co-Diovan nên được ngưng ngay lập tức ở những bệnh nhân phát triển phù mạch, và không nên tái sử dụng Co-Diovan 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 oste 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  $\geq 12$  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 nhân áp góc đóng cấp tính

Hydrochlorothiazide, là một sulfonamide, đã có liên quan với một phản ứng đặc biệt dẫn đến cần thị thông qua cấp tính và bệnh tăng nhân áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của tình trạng giảm thị lực hoặc đau nhân cầu và điển hình là xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhân 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 nhân 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 máu và / hoặc chứng tăng natri huyết tiểu triền, 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 ARB, bao gồm Valsartan, với các thuốc phong tỏa hệ renin - angiotensin khác như thuốc ức chế men chuyển hoặc Aliskiren (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, phần Thuốc phong tỏa kép hệ Renin - Angiotensin RAS).

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

##### **Valsartan - Hydrochlorothiazide**

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

**Lithium:** Tăng nồng độ Lithium trong máu có thể đe dọa nguy cơ 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 Co-Diovan. 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 Co-Diovan:

**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 (ARB), bao gồm valsartan, với các thuốc khác tác dụng lên hệ Renin - Angiotensin có liên quan đến sự tăng tỉ lệ tử 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 Co-Diovan và các thuốc khác tác dụng lên hệ Renin - Angiotensin RAS (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

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 < 30 mL/phút) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Việc sử dụng đồng thời ARB - bao gồm Valsartan - hoặc thuốc ức chế men chuyển ACEI với Aliskiren là chống chỉ định với bệnh nhân dai tháo đường type 2 (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

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 enzyme cyclooxygenase-2 (chất ức chế COX-2). Khi các thuốc đối vận angiotensin II được sử dụng đồng thời với NSAIDs, liệu 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 liều 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 Co-Diovan:

**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, methyldopa, 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 (DRI)).

**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, carbonexolone, penicillin G và dẫn chất của acid salicylic hoặc thuốc chống loạn nhịp tim ( xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

**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, v.v... Thận trọng được khuyến cáo khi sử dụng trong thời gian dài với các thuốc này (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

**Thuốc chống dài tháo đường:** Thiazide có thể làm thay đổi dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều insulin và thuốc chống dài tháo đường đang 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 (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

**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 Co-Diovan. 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 loãng 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, đồng vận kết hydrochlorothiazide và resin như khi hydrochlorothiazide được sử dụng ít nhất 1 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 gout.

**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.