

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Tên thuốc: **R^xHADUIRBE PLUS**

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất :	Hàm lượng
Irbesartan	150 mg
Hydrochlorothiazid	12.5 mg
Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, Mannitol, Povidone K30, Magnesium stearate, Sodium Croscarmellose, Silica colloidal hydrated, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Hydroxypropyl methylcellulose 615, Polyethylene glycol 6000, Talc, Titanium dioxide.	Vừa đủ 1 viên

2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim tròn dài, màu trắng đến trắng ngà. Một mặt có chữ HDPHARMA, một mặt có 1 vạch chia viên.

3. Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp.
- Điều trị huyết áp không được kiểm soát tối ưu khi chỉ dùng Irbesartan hoặc Hydrochlorothiazide.

4. Liều dùng, cách dùng

4.1. Liều dùng

Haduirbe Plus 150 mg Irbesartan/12,5 mg Hydrochlorothiazide được dùng một lần mỗi ngày. Haduirbe Plus có thể được dùng cho những bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát đầy đủ với hydrochlorothiazide 12.5 mg hoặc irbesartan 150 mg dùng đơn độc.

Irbesartan 300 mg/12,5 mg Hydrochlorothiazide có thể được dùng cho những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng irbesartan 300 mg hoặc bằng Haduirbe Plus.

Irbesartan 300 mg/25 mg Hydrochlorothiazide có thể được sử dụng cho những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bởi Irbesartan 300 mg/12,5 mg Hydrochlorothiazide

Không khuyến cáo dùng liều cao hơn 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazide một lần mỗi ngày.

Khi cần thiết, Haduirbe Plus có thể được sử dụng cùng với một sản phẩm thuốc hạ huyết áp khác

4.2. Cách dùng

Có thể uống thuốc khi đói hay no.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với Irbesartan, Hydrochlorothiazide hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ
- Suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút)
- Hạ kali máu, tăng canxi huyết
- Suy gan nặng, xơ gan, ứ mật
- Sử dụng đồng thời Haduirbe Plus với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (mức lọc cầu thận (GFR) < 60 ml/phút / $1,73 \text{ m}^2$).
- Quá mẫn với các sulfonamid khác.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Hạ huyết áp: Haduirbe Plus hiếm khi liên quan đến hạ huyết áp có triệu chứng ở bệnh nhân tăng huyết áp mà không có các yếu tố nguy cơ khác gây hạ huyết áp. Hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra ở những bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc natri do điều trị lợi tiểu mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn mửa.

Hẹp động mạch thận: tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch một bên được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc kháng thụ thể angiotensin-II.

Suy thận và ghép thận: Haduirbe Plus được sử dụng cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và axit uric trong huyết thanh. Không nên dùng Haduirbe Plus cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Tăng azota máu liên quan đến lợi tiểu thiazide có thể xảy ra ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml / phút. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút và < 60 ml/phút) nên thận trọng khi dùng liều phối hợp này.

Phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren. Nếu điều trị phong tỏa kép cần thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp. Thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Suy gan: Thận trọng khi dùng thiazid cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ của cân bằng chất lỏng và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn: đặc biệt thận trọng được chỉ định ở những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Tăng aldosteron nguyên phát: bệnh nhân bị tăng aldosteron nguyên phát nói chung sẽ không đáp ứng với các sản phẩm thuốc hạ huyết áp có tác dụng ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do đó, việc sử dụng Haduirbe Plus không được khuyến khích.

Tác dụng chuyển hóa và nội tiết: Irbesartan có thể gây hạ đường huyết, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng insulin hoặc thuốc chống đái tháo đường, cần xem xét theo dõi đường huyết; có thể phải điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc điều trị đái tháo đường khi có chỉ định.

Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có liên quan đến liệu pháp lợi tiểu thiazide; tuy nhiên ở liều 12,5 mg có trong Haduirbe Plus, tác dụng này rất hiếm gặp.

Tăng acid uric máu hoặc bệnh gút nặng có thể xuất hiện ở một số bệnh nhân đang điều trị bằng thiazide.

Mất cân bằng điện giải: nên định kỳ xác định điện giải trong huyết thanh vào những khoảng thời gian thích hợp.

Thiazide có thể gây mất cân bằng chất lỏng hoặc điện giải (hạ kali máu, hạ natri máu và nhiễm kiềm giảm clo máu).

Thiazide có thể làm giảm bài tiết canxi qua nước tiểu và gây tăng canxi huyết thanh không liên tục và nhẹ trong trường hợp không có rối loạn chuyển hóa canxi. Tăng canxi huyết rõ rệt có thể là bằng chứng của cường cận giáp. Nên ngưng thiazide trước khi tiến hành các xét nghiệm kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Thiazide đã được chứng minh là làm tăng bài tiết magiê trong nước tiểu, có thể dẫn đến hạ kali máu.

Lithi: không khuyến cáo kết hợp Lithi và Haduirbe Plus

Tràn dịch màng đệm, Cận thị cấp tính và Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính thứ phát: Thuốc sulfonamide hoặc các thuốc dẫn xuất sulfonamide có thể gây ra phản ứng, dẫn đến tràn dịch màng mạch với khiếm khuyết thị giác, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Hydrochlorothiazide cho đến nay mới chỉ ghi nhận có một số trường hợp riêng biệt của bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm sự khởi đầu cấp tính của giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị chính là ngừng dùng thuốc càng nhanh càng tốt. Có thể cần cân nhắc điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật kịp thời nếu nhãn áp vẫn không kiểm soát được.

Ung thư da không hắc tố:

Tăng nguy cơ ung thư da không phải khối u ác tính (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] khi tiếp xúc với liều lượng tích lũy hydrochlorothiazide (HCTZ) ngày càng tăng.

Các hoạt động nhạy cảm sáng của HCTZ có thể hoạt động như một cơ chế khả thi cho NMSC. Bệnh nhân dùng HCTZ nên được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và được khuyến khích kiểm tra da thường xuyên xem có tổn thương mới hay không và báo cáo kịp thời bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào. Các biện pháp phòng ngừa có thể có như hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và tia UV, trong trường hợp bị phơi nhiễm, nên bảo vệ bệnh nhân đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ cần được kiểm tra kịp thời có khả năng bao gồm kiểm tra mô học của sinh thiết. Việc sử dụng HCTZ cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã trải qua NMSC trước đó.

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

Thời kỳ mang thai

Thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRAs)

Việc sử dụng AIIRAs không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ. Việc sử dụng AIIRAs được chống chỉ định trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng rủi ro. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ với thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRAs), những rủi ro tương tự có thể xảy ra đối với nhóm thuốc này. Bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên thay đổi sang phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế có tính an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRAs ngay lập tức, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Liệu pháp AIIRA được biết là gây độc cho người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

Nếu phơi nhiễm với AIIRAs đã xảy ra từ 3 tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng AIIRAs nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazide

Việc sử dụng hydrochlorothiazide trong thai kỳ còn hạn chế, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Hydrochlorothiazide đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazide, việc sử dụng hydrochlorothiazide có thể ảnh hưởng đến tưới máu qua nhau thai và có thể gây ra các tác dụng đối với thai nhi và trẻ sơ sinh như chứng liệt ruột, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazide không nên sử dụng cho phụ nữ mang thai, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai.

Hydrochlorothiazide không nên sử dụng cho tăng huyết áp ở phụ nữ có thai.

Vì Haduirbe Plus có chứa hydrochlorothiazide, không được khuyến dùng trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRA)

Vì không có thông tin về việc sử dụng Haduirbe Plus trong thời kỳ cho con bú, nên Haduirbe Plus không khuyến khích và các phương pháp điều trị thay thế an toàn được áp dụng ưu tiên hơn trong quá trình cho con bú, đặc biệt là khi đang nuôi con sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Chưa có bằng chứng nghiên cứu Irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide được bài tiết qua sữa mẹ với một lượng nhỏ. Thiazide ở liều lượng cao gây lợi tiểu dữ dội có thể ức chế sản xuất sữa. Việc sử dụng Haduirbe Plus trong thời kỳ cho con bú không được khuyến khích. Nếu Haduirbe Plus được sử dụng trong thời kỳ cho con bú, nên giữ liều càng thấp càng tốt.

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

Dựa trên các đặc tính dược lực học của nó, Haduirbe Plus không có khả năng ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Khi điều khiển phương tiện hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng thỉnh thoảng có thể bị chóng mặt hoặc mệt mỏi trong quá trình điều trị tăng huyết áp.

9. Tương tác thuốc, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc:

Các thuốc hạ huyết áp khác: tác dụng hạ huyết áp của Haduirbe Plus có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời các thuốc hạ huyết áp khác. Irbesartan và hydrochlorothiazide (với liều lên đến 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazide) đã được sử dụng an toàn với các thuốc hạ huyết áp khác bao gồm thuốc chẹn kênh canxi và chẹn beta-adrenergic. Điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến suy giảm thể tích và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng Irbesartan có hoặc không kèm theo thuốc lợi tiểu thiazide trừ khi việc giảm thể tích được khắc phục trước.

Các sản phẩm chứa aliskiren hoặc thuốc ức chế men chuyển: dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan với tần suất cao hơn các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một thuốc tác dụng RAAS đơn độc.

Lithi: nồng độ lithi huyết thanh tăng có thể đảo ngược và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế men chuyển. Các tác dụng tương tự đã được báo cáo rất hiếm khi

xảy ra với irbesartan cho đến nay. Hơn nữa, sự thanh thải của lithi ở thận bị giảm bởi các thiazid nên nguy cơ ngộ độc lithi có thể tăng lên khi dùng Haduirbe Plus.

Các sản phẩm thuốc ảnh hưởng đến kali: tác dụng làm giảm kali của hydrochlorothiazide bị suy giảm bởi tác dụng hạ kali của Irbesartan. Tuy nhiên, tác dụng này của hydrochlorothiazide đối với kali huyết thanh sẽ được tăng cường bởi các sản phẩm thuốc khác có liên quan đến mất kali và hạ kali máu (ví dụ như thuốc lợi tiểu tạo kali khác, thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G natri). Ngược lại, dựa trên kinh nghiệm sử dụng các sản phẩm thuốc khác làm suy giảm hệ thống renin - angiotensin, sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu hạ kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các sản phẩm thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh (ví dụ như natri heparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh.

Các sản phẩm thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết thanh: khuyến cáo theo dõi định kỳ kali huyết thanh khi dùng Haduirbe Plus với các sản phẩm thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết thanh (ví dụ như glycosid digitalis, thuốc chống loạn nhịp tim).

Thuốc chống viêm không steroid: khi dùng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II với thuốc chống viêm không steroid (tức là thuốc ức chế chọn lọc COX-2, axit acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và NSAID không chọn lọc), sự suy giảm tác dụng hạ huyết áp có thể xảy ra.

Cũng như với thuốc ức chế men chuyển, việc sử dụng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ xấu đi chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận kém từ trước. Sự kết hợp nên được sử dụng một cách thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và nên theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Repaglinide: Irbesartan có khả năng ức chế OATP1B1. Trong một nghiên cứu lâm sàng, người ta báo cáo rằng irbesartan làm tăng C_{max} và AUC của repaglinide (chất nền của OATP1B1) lên 1,8 lần và 1,3 lần, khi dùng 1 giờ trước repaglinide. Trong một nghiên cứu khác, không có tương tác dược động học liên quan nào được báo cáo khi hai thuốc được dùng đồng thời.

Thông tin bổ sung về tương tác với irbesartan: trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng bởi hydrochlorothiazide. Irbesartan được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và ở mức độ thấp hơn bởi quá trình glucuronic hóa. Không có tương tác dược động học hoặc dược lực học đáng kể nào được ghi nhận khi dùng chung irbesartan với warfarin, một dược phẩm được chuyển hóa bởi CYP2C9. Ảnh hưởng của các chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin trên dược động học của irbesartan chưa được đánh giá. Dược động học của digoxin không bị thay đổi khi dùng đồng thời irbesartan.

Thông tin bổ sung về tương tác với Hydrochlorothiazide khi dùng đồng thời với các sản phẩm sau đây:

Rượu: có thể xảy ra hạ huyết áp thể đứng;

Các sản phẩm thuốc trị đái tháo đường (thuốc uống và insulin): có thể cần điều chỉnh liều lượng của thuốc trị đái tháo đường

Nhựa Colestyramine và Colestipol: sự hấp thụ hydrochlorothiazide bị suy giảm khi có mặt của nhựa trao đổi anion. Haduirbe Plus nên được thực hiện ít nhất một giờ trước hoặc bốn giờ sau khi dùng các loại thuốc này

Corticosteroid, ACTH: suy giảm điện giải, đặc biệt là hạ kali máu, có thể tăng lên

Glycoside digitalis: hạ kali máu hoặc hạ kali máu do thiazide làm khởi phát rối loạn nhịp tim do digitalis.

Các thuốc có nhóm amin (ví dụ noradrenaline): tác dụng của các thuốc này amin có thể bị giảm nhưng không đáng kể.

Thuốc giãn cơ vân không khử cực (ví dụ như tubocurarine): tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực có thể được tăng cường bởi hydrochlorothiazide

Các sản phẩm thuốc điều trị Gout: có thể cần điều chỉnh liều lượng của các sản phẩm thuốc điều trị Gout vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ axit uric trong huyết thanh. Có thể cần tăng liều lượng probenecid hoặc sulfinpyrazone.

Muối calci: thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ calci huyết thanh do giảm bài tiết. Nếu phải kê đơn bổ sung canxi hoặc các sản phẩm thuốc tiết kiệm canxi (ví dụ như liệu pháp vitamin D), cần theo dõi nồng độ canxi trong huyết thanh và điều chỉnh liều lượng canxi cho phù hợp;

Carbamazepine: sử dụng đồng thời carbamazepine và hydrochlorothiazide có liên quan đến nguy cơ hạ natri máu có triệu chứng. Các chất điện giải nên được theo dõi trong quá trình sử dụng đồng thời. Nếu có thể, nên sử dụng một nhóm thuốc lợi tiểu khác

Các tương tác khác: tác dụng tăng đường huyết của thuốc chẹn beta và diazoxide có thể được tăng cường bởi thiazide. Thuốc kháng cholinergic (ví dụ atropine, beperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu loại thiazide bằng cách giảm nhu động đường tiêu hóa và tỷ lệ làm rỗng dạ dày. Thiazide có thể làm tăng nguy cơ bị các tác dụng phụ do amantadine gây ra. Thiazide có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của các sản phẩm thuốc gây độc tế bào (ví dụ như cyclophosphamide, methotrexate) và làm tăng tác dụng ức chế tủy của chúng.

Tương kỵ của thuốc:

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

10. Tác dụng không mong muốn

Các ADR được báo cáo phổ biến nhất là chóng mặt (5,6%), mệt mỏi (4,9%), buồn nôn / nôn (1,8%) và đi tiểu bất thường (1,4%). Ngoài ra, sự gia tăng nitơ urê máu (BUN) (2,3%), creatine kinase (1,7%) và creatinin (1,1%) cũng thường được quan sát thấy trong các thử nghiệm.

Bảng 1 đưa ra các phản ứng bất lợi quan sát được từ báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược.

Tần suất của các phản ứng có hại được liệt kê dưới đây được xác định theo quy ước sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$)

Phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

Không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)

Hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)

Rất hiếm ($< 1/10.000$)

Trong mỗi nhóm tần số, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1: Các phản ứng có hại trong các thử nghiệm có kiểm soát giả dược và các báo cáo tự phát		
<i>Điều tra:</i>	Chung:	tăng nitơ urê máu (BUN), creatinine và creatine kinase
	Không phổ biến:	giảm kali và natri huyết thanh
<i>Rối loạn tim:</i>	Không phổ biến:	ngất, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, phù nề
<i>Rối loạn hệ thần kinh:</i>	Chung:	chóng mặt
	Không phổ biến:	chóng mặt tư thế đứng
	Không biết:	đau đầu
<i>Rối loạn tai và mê cung:</i>	Không biết:	ù tai
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:</i>	Không biết:	ho
<i>Rối loạn tiêu hóa:</i>	Chung:	buồn nôn ới mửa
	Không phổ biến:	bệnh tiêu chảy
	Không biết:	khó tiêu, khó tiêu
<i>Rối loạn thận và tiết niệu:</i>	Chung:	đi tiểu bất thường
	Không biết:	suy giảm chức năng thận bao gồm các

		trường hợp suy thận đơn lẻ ở những bệnh nhân có nguy cơ
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết:</i>	Không phổ biến:	sưng cực
	Không biết:	đau khớp, đau cơ
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:</i>	Không biết:	tăng kali máu
<i>Rối loạn mạch máu:</i>	Không phổ biến:	đỏ bừng mặt
<i>Các rối loạn chung và tình trạng cơ địa:</i>	Chung:	sự mệt mỏi
<i>Rối loạn hệ thống miễn dịch:</i>	Không biết:	các trường hợp phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, mày đay
<i>Rối loạn gan mật:</i>	Không phổ biến:	vàng da
	Không biết:	viêm gan, chức năng gan bất thường
<i>Hệ thống sinh sản và rối loạn vú:</i>	Không phổ biến:	rối loạn chức năng tình dục, thay đổi ham muốn tình dục

Bảng 2 và 3 dưới đây trình bày chi tiết các phản ứng có hại được báo cáo với các thành phần riêng lẻ của Hadurbe Plus.

Bảng 2: Các phản ứng có hại được báo cáo khi sử dụng Irbesartan một mình		
<i>Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu:</i>	Không biết:	thiếu máu, giảm tiểu cầu
<i>Các rối loạn chung và tình trạng cơ địa:</i>	Không phổ biến:	tức ngực
<i>Rối loạn hệ thống miễn dịch:</i>	Không biết:	Phản ứng phản vệ bao gồm cả sốc phản vệ
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:</i>	Không biết:	hạ đường huyết
Bảng 3: Các phản ứng có hại được báo cáo khi sử dụng Hydrochlorothiazide một mình		
<i>Điều tra:</i>	Không biết:	mất cân bằng điện giải (bao gồm hạ kali

		máu và hạ natri máu, tăng acid uric máu, đường niệu, tăng đường huyết, tăng cholesterol và triglycerid
<i>Rối loạn tim:</i>	Không biết:	rối loạn nhịp tim
<i>Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu:</i>	Không biết:	thiếu máu bất sản, suy tủy xương, giảm bạch cầu trung tính / mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
<i>Rối loạn hệ thần kinh:</i>	Không biết:	chóng mặt, loạn cảm, choáng váng, bồn chồn
<i>Rối loạn mắt:</i>	Không biết:	mờ mắt thoáng qua, xanthopsia, cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính thứ phát, tràn dịch màng mạch
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:</i>	Không biết:	suy hô hấp (bao gồm cả viêm phổi và phù phổi)
<i>Rối loạn tiêu hóa:</i>	Không biết:	viêm tụy, biếng ăn, tiêu chảy, táo bón, kích ứng dạ dày, viêm tuyến tiền liệt, chán ăn
<i>Rối loạn thận và tiết niệu:</i>	Không biết:	viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận
<i>Rối loạn da và mô dưới da:</i>	Không biết:	phản ứng phản vệ, hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch da), phản ứng giống lupus ban đỏ ở da, tái kích hoạt bệnh lupus ban đỏ ở da, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, phát ban, mày đay
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết:</i>	Không biết:	suy nhược, co thắt cơ
<i>Rối loạn mạch máu:</i>	Không biết:	hạ huyết áp tư thế
<i>Các rối loạn chung và tình trạng cơ địa:</i>	Không biết:	sốt
<i>Rối loạn gan mật:</i>	Không biết:	vàng da (vàng da ứ mật trong gan)
<i>Rối loạn tâm thần:</i>	Không biết:	trầm cảm, rối loạn giấc ngủ

<i>Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)</i>	Không biết:	ung thư da không phải khối u ác tính (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)
---	-------------	---

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều hoặc dừng thuốc khi xuất hiện các tác dụng không mong muốn

Mất nước và điện giải có thể gây hạ huyết áp, kiềm chuyển hóa, hạ kali huyết, natri huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bù lại lượng nước và điện giải đã mất.

Người có bệnh mạch vành, bệnh tim thiếu máu cục bộ rất nhạy cảm với mất kali và có nguy cơ loạn nhịp. Nồng độ kali huyết thanh dưới 30 mEq/lít là có nguy cơ cao. Những người bệnh này nên kiểm tra rất cẩn thận về cân bằng điện giải và cân bù kali, khi điều trị với bất kỳ thuốc lợi tiểu nào. Sử dụng liều thấp thuốc lợi tiểu là rất quan trọng để hạn chế ADR này.

Người bệnh đang điều trị digitalis có nguy cơ ngộ độc digitalis khi kali trong máu giảm. Cần phải bổ sung kali khi dùng các thuốc lợi tiểu, đặc biệt khi dùng thiazid liều cao, bệnh nhân có bệnh gan nặng.

Người bệnh đang điều trị quinidin có nguy cơ loạn nhịp tim khi giảm kali huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bổ sung kali. Cũng cần thận trọng như vậy với những người bệnh đang điều trị với bất kỳ thuốc nào có ảnh hưởng tới tái phân cực tâm thất, ví dụ như phenothiazin và các thuốc chống trầm cảm ba vòng

11. Quá liều, cách xử trí

Quá liều

Không có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều với Haduirbe Plus. Các biểu hiện có khả năng xảy ra khi quá liều irbesartan là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm.

Dùng quá liều hydrochlorothiazide có liên quan đến sự suy giảm chất điện giải (hạ kali huyết, hạ clo huyết, hạ natri máu) và mất nước do bài niệu quá mức. Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất của quá liều là buồn nôn và buồn ngủ. Hạ kali máu có thể dẫn đến co thắt cơ và/hoặc làm nổi loạn nhịp tim liên quan đến việc sử dụng đồng thời glycosid digitalis hoặc một số sản phẩm thuốc chống loạn nhịp tim.

Cách xử trí

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng. Xử trí phụ thuộc vào thời gian kể từ khi uống và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Các biện pháp được đề xuất bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt tính có thể dùng trong điều trị quá liều. Điện giải và creatinin huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên. Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa, nhanh chóng thay thế muối và thể tích.

12. Các đặc tính dược lực học

- Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc hạ huyết áp

- Mã ATC: C09DA04

Cơ chế hoạt động

Haduirbe Plus là sự kết hợp của chất đối kháng thụ thể angiotensin-II Irbesartan, và thuốc lợi tiểu thiazide Hydrochlorothiazide.

Irbesartan là một chất đối kháng chọn lọc thụ thể angiotensin-II (AT_1 subtype), dùng đường uống. Irbesartan ức chế tất cả các hoạt động của angiotensin-II qua trung gian của thụ thể AT_1 . Sự đối kháng chọn lọc của angiotensin-II (AT_1) các thụ thể dẫn đến tăng nồng độ renin huyết tương và nồng độ angiotensin-II, và giảm nồng độ aldosteron huyết tương. Nồng độ kali huyết thanh không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng riêng irbesartan ở liều khuyến cáo ở những bệnh nhân không có nguy cơ mất cân bằng điện giải. Irbesartan không ức chế ACE (kininase-II), một loại enzyme tạo ra angiotensin-II và cũng phân hủy bradykinin thành các chất chuyển hóa không hoạt động.

Hydrochlorothiazide là thuốc lợi tiểu thiazide. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazide chưa được biết đầy đủ. Thiazid ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận, trực tiếp làm tăng bài tiết natri và clorua với lượng tương đương. Tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazide làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng tiết aldosterone, do đó làm tăng mất kali và bicarbonate trong nước tiểu, và giảm kali huyết thanh. Có lẽ thông qua việc phong tỏa hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, việc sử dụng đồng thời irbesartan có xu hướng làm đảo ngược sự mất kali liên quan đến các thuốc lợi tiểu này. Với hydrochlorothiazide, bắt đầu bài niệu xảy ra sau 2 giờ, và tác dụng cao điểm xảy ra vào khoảng 4 giờ, trong khi tác dụng vẫn tồn tại trong khoảng 6-12 giờ.

Sự kết hợp của hydrochlorothiazide và irbesartan làm giảm huyết áp liên quan đến liều lượng trong phạm vi liều điều trị của chúng. Việc bổ sung 12,5 mg hydrochlorothiazide vào 300 mg irbesartan một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ khi chỉ dùng 300 mg irbesartan một mình dẫn đến giảm huyết áp tâm trương điều chỉnh bằng giả dược nữa ở mức đáy (24 giờ sau khi dùng thuốc) là 6,1 mm Hg. Sự kết hợp của 300 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide dẫn đến giảm tổng thể tâm thu/tâm trương đã trừ giả dược lên đến 13,6/11,5 mm Hg.

13. Các đặc tính dược động học

Dùng đồng thời Hydrochlorothiazide và Irbesartan không có ảnh hưởng đến dược động học của một trong hai sản phẩm thuốc.

Hấp thu

Irbesartan và hydrochlorothiazide là các chất hoạt động bằng đường uống và không cần chuyển đổi sinh học cho hoạt động của chúng. Sau khi uống Haduirbe Plus, sinh khả dụng tuyệt đối qua đường uống tương ứng là 60-80% và 50-80% đối với irbesartan và hydrochlorothiazide. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của Haduirbe Plus. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xảy ra ở 1,5-2 giờ sau khi uống irbesartan và 1-2,5 giờ đối với hydrochlorothiazide.

Phân bố

Liên kết với protein huyết tương của irbesartan là khoảng 96%, với sự gắn kết không đáng kể với các thành phần máu tế bào. Thể tích phân phối cho irbesartan là 53-93 lít. Hydrochlorothiazide được liên kết với protein 68% trong huyết tương và thể tích phân bố rõ ràng của nó là 0,83-1,14 l/kg.

Chuyển hóa

Sau khi dùng irbesartan ^{14}C qua đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, 80-85% hoạt độ phóng xạ trong huyết tương lưu hành là do irbesartan không thay đổi. Irbesartan được chuyển hóa qua gan thông qua quá trình oxy hóa và liên hợp glucuronid. Chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn là irbesartan glucuronid (khoảng 6%). Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng irbesartan chủ yếu bị oxy hóa bởi enzym cytochrom P450 CYP2C9; isoenzyme CYP3A4 có tác dụng không đáng kể.

Thải trừ

Irbesartan và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ theo cả hai con đường mật và thận. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan ^{14}C , khoảng 20% hoạt độ phóng xạ được thu hồi trong nước tiểu và phần còn lại trong phân. Dưới 2% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng irbesartan không đổi. Hydrochlorothiazide không được chuyển hóa nhưng được thải trừ nhanh chóng qua thận. Ít nhất 61% liều uống được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Hydrochlorothiazide đi qua nhau thai nhưng không qua hàng rào máu não và được bài tiết qua sữa mẹ.

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận hoặc những người đang chạy thận nhân tạo, các thông số dược động học của irbesartan không bị thay đổi đáng kể. Irbesartan không bị loại bỏ bằng thẩm tách máu. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút, thời gian bán thải của hydrochlorothiazide tăng lên đến 21 giờ.

Bệnh nhân suy gan

Ở những bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình, các thông số dược động học của irbesartan không bị thay đổi đáng kể. Các nghiên cứu đã không được thực hiện ở bệnh nhân suy gan nặng.

14. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vi, 5 vi, 10 vi x 10 viên, kèm hướng dẫn sử dụng.

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

- *Điều kiện bảo quản:* Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30⁰C, tránh ánh sáng trực tiếp.
- *Hạn dùng:* 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- *Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS.

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



NHÀ MÁY HDPHARMA EU -

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HẢI DƯƠNG

***Đ/c: Tầng 2, toà nhà 4A, Thửa đất số 307, Cụm Công nghiệp Cẩm Thượng, Phường Cẩm
Thương, TP Hải Dương, tỉnh Hải Dương.***

ĐT: 02203853848

