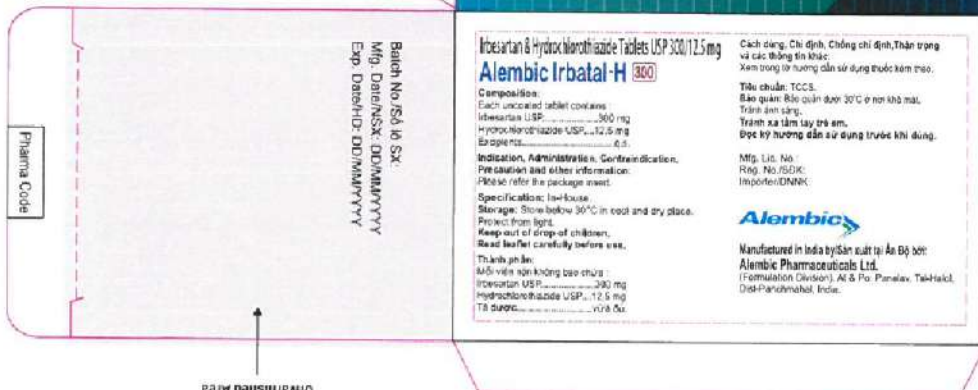
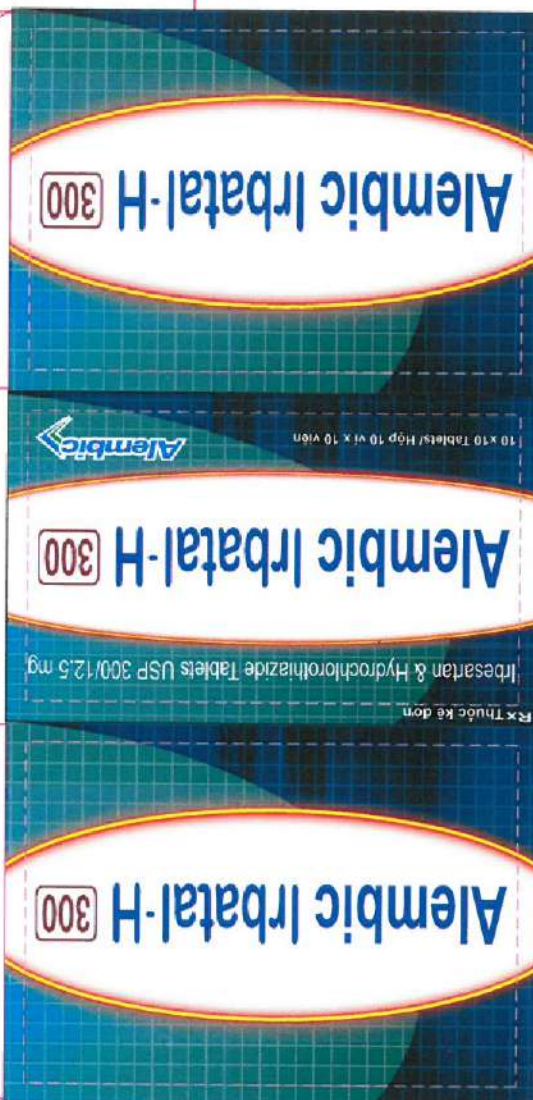


5/103BS SS₁

1.11.2018

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 31/7/19



Coding Area /
Unvarnished Area

17AS



PRC 180.4 mm (Draw off length after every 6th pitch should be 180.4 x 6 = 1082.4 +/- 0.6 mm)

Draw off Length : 180 mm

Web Direction

Rx

ALEMBIC IRBATAL – H

(Viên nén không bao irbesartan và hydrochlorothiazid)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén không bao chứa:

Alembic Irbatal - H 150

Thành phần hoạt chất:

Irbesartan USP.....150 mg

Hydrochlorothiazid USP.....12,5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, crosscarmellose natri, povidon K-30, pigment blend PB-24899, magnesi stearat.

Alembic Irbatal - H 300

Thành phần hoạt chất:

Irbesartan USP.....300 mg

Hydrochlorothiazid USP.....12,5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, crosscarmellose natri, povidon K-30, pigment blend PB-24899, magnesi stearat.

2. Dạng bào chế

Alembic Irbatal - H 150: Viên nén không bao hình ô van, hai mặt lồi, màu lòng đào, có đốm, được khắc "L180" ở một mặt và mặt còn lại trơn.

Alembic Irbatal - H 300: Viên nén không bao hình ô van, hai mặt lồi, màu lòng đào, có đốm, được khắc "L181" ở một mặt và mặt còn lại trơn.

3. Chỉ định

Alembic Irbatal - H được chỉ định điều trị tăng huyết áp:

- Ở các bệnh nhân không kiểm soát đầy đủ với đơn trị liệu.
- Như trị liệu ban đầu ở các bệnh nhân cần đa trị liệu để đạt được huyết áp mục tiêu.

4. Liều dùng – Cách dùng

Các lưu ý chung

Các tác dụng không mong muốn của irbesartan thường hiếm, và dường như không phụ thuộc vào liều dùng. Các tác dụng không mong muốn của hydrochlorothiazid thì gồm cả nhóm phụ thuộc liều (chủ yếu là hạ kali huyết) và nhóm không phụ thuộc liều (ví dụ như viêm tụy), nhóm không phụ thuộc liều thì thường gặp hơn. Tác dụng chống tăng huyết áp đạt ngưỡng cao nhất trong vòng 2 đến 4 tuần sau khi đổi liều.

Alembic Irbatal - H có thể dùng độc lập với thức ăn.

Handwritten signature/initials

Alembic Irbatal - H có thể dùng chung với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Bệnh nhân suy thận

Chế độ trị liệu với Alembic Irbatal – H sử dụng được cho các bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin > 30 mL/phút. Ở các bệnh nhân có tình trạng suy thận nghiêm trọng hơn, các thuốc lợi tiểu quai được ưu tiên hơn so với các thuốc lợi tiểu thiazid, vì thế Alembic Irbatal - H không được khuyến cáo sử dụng.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Trị liệu bổ sung

Ở các bệnh nhân không kiểm soát tốt huyết áp với irbesartan hoặc hydrochlorothiazid, nhằm tăng hiệu quả điều trị, liều khuyến cáo của Alembic Irbatal – H là 150/12,5 mg, 300/12,5 mg và 300/25 mg. Sự tăng hiệu quả chống tăng huyết áp có thể sẽ xảy ra mạnh nhất khi chuyển từ đơn trị liệu sang dùng viên nén liều 150/12,5 mg.

Trị liệu thay thế

Alembic Irbatal - H có thể thay thế cho các đơn trị liệu irbesartan hay hydrochlorothiazid.

Trị liệu bắt đầu

Liều khởi đầu của Alembic Irbatal - H 150/12,5 mg là một viên mỗi ngày. Có thể tăng liều sau từ 1 đến 2 tuần điều trị lên đến 300/25 mg, uống một lần mỗi ngày nếu cần thiết để kiểm soát huyết áp. Alembic Irbatal – H không được khuyến cáo sử dụng để khởi đầu trị liệu ở các bệnh nhân có sự thiếu hụt thể tích nội mạch.

Lưu ý xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng:

- + **Xử lý trước khi sử dụng:** Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc trước khi sử dụng.
- + **Xử lý thuốc sau khi sử dụng:** Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

5. Chống chỉ định

- Nhạy cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào hoặc với các hoạt chất có nguồn gốc từ sulfonamid (hydrochlorothiazid là một hoạt chất có nguồn gốc từ sulfonamid).
- Ba tháng giữa và cuối thai kỳ.
- Suy thận nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút).
- Hạ kali huyết dai dẳng hoặc tăng calci huyết.
- Suy gan nghiêm trọng, xơ gan và tắc mật.
- Sử dụng đồng thời Alembic Irbatal – H với các sản phẩm có chứa aliskiren là chống chỉ định ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tốc độ lọc cầu thận (GFR) < 60 mL/phút/1,73 m²).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Hạ huyết áp ở các bệnh nhân thiếu hụt thể tích hay thiếu hụt muối

Hiếm khi thấy giảm huyết áp quá mức ở các bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng đơn trị liệu với irbesartan (< 0,1%) hoặc điều trị với Alembic Irbatal – H (khoảng 1%). Khởi đầu điều trị hạ huyết áp có thể gây tụt huyết áp có triệu chứng ở bệnh nhân thiếu hụt thể tích hay thiếu hụt natri nội mạch, ví dụ, ở những bệnh nhân được điều trị tích cực với thuốc lợi tiểu hoặc ở các bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Cần điều chỉnh sự thiếu hụt thể tích này trước khi dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp.

Nếu xảy ra hạ huyết áp, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nếu cần, truyền tĩnh mạch dung dịch muối thường. Một đáp ứng hạ huyết áp thoáng qua không phải là một chống chỉ định cho các điều trị sau đó, vốn có thể tiếp tục mà không gặp khó khăn khi đã ổn định được huyết áp.

Phản ứng quá mẫn

Hydrochlorothiazid

Các phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazid có thể xảy ra ở cả những bệnh nhân có hay không có tiền sử dị ứng, hoặc hen phế quản, nhưng thường thì nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử như thế hơn.

Lupus ban đỏ hệ thống

Các thuốc lợi tiểu thiazid đã được báo cáo làm trầm trọng hơn hoặc kích hoạt lupus ban đỏ hệ thống.

Tương tác với lithi

Thường không nên dùng chung lithi với các thuốc lợi tiểu thiazid.

Rối loạn điện giải và chuyển hóa

Viên nén irbesartan-hydrochlorothiazid

Dựa trên các nghiên cứu các thuốc khác tác dụng trên hệ renin-angiotensin, việc dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, viên uống bổ sung kali, hoặc các chế phẩm thay thế muối chứa kali có thể làm tăng kali huyết. Dùng kèm với hydrochlorothiazid có thể làm giảm tỷ lệ xuất hiện của tác dụng này.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid có thể gây hạ kali huyết và hạ natri huyết. Hạ magesi huyết có thể dẫn đến giảm kali máu, dường như khó điều trị hơn ngay cả khi đã bù kali. Những thuốc ức chế hệ renin-angiotensin có thể gây tăng kali huyết. Cần theo dõi nồng độ điện giải huyết thanh định kỳ. Có thể xảy ra tăng acid uric huyết hay cơn gout có thể tăng nặng ở một số bệnh nhân điều trị với các thuốc lợi tiểu thiazid. Hydrochlorothiazid có thể làm thay đổi sự dung nạp glucose và tăng nồng độ cholesterol và các triglycerid trong huyết thanh. Tác dụng hạ huyết áp của thuốc có thể được tăng cường ở các bệnh nhân sau phẫu thuật cắt hạch thần kinh giao cảm. Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm giảm bài tiết calci niệu, gây ra sự tăng nhẹ và gián đoạn calci huyết dù không ghi nhận được các rối loạn chuyển hóa đã biết của calci. Sự tăng calci huyết rõ rệt có thể là biểu hiện của cường cận giáp ẩn. Cần ngưng điều trị với các thuốc lợi tiểu thiazid trước khi tiến hành thử nghiệm chức năng cận giáp.

Suy gan

Các thuốc lợi tiểu thiazid cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy gan hoặc có bệnh gan tiến triển, vì chỉ cần một sự thay đổi nhỏ trong cân bằng nước và điện giải có thể thúc đẩy hôn mê gan.

Suy giảm chức năng thận

Do ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, sự thay đổi chức năng thận là có thể tiên đoán ở những bệnh nhân nhạy cảm. Ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ, bệnh nhân bị suy tim sung huyết trầm trọng), điều trị với các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin thường liên quan đến tình trạng thiếu niệu và/hoặc tăng ure huyết tiến triển, cũng như suy thận cấp (hiếm) và/hoặc tử vong. Irbesartan được cho là có tác dụng tương tự. Các nghiên cứu về việc dùng các thuốc ức

Handwritten signature

chế men chuyển ACE ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên đã báo cáo về sự tăng creatinin huyết hoặc BUN. Hiện việc sử dụng irbesartan ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ, nhưng một tác động tương tự cũng được dự đoán. Các thuốc lợi tiểu thiazid cần được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân có bệnh thận nặng. Ở những bệnh nhân có bệnh thận, các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm trầm trọng sự tăng ure huyết. Các tác động tích lũy của thuốc có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

Cận thị cấp tính và glôcôm góc đóng thứ phát

Sulfonamid hoặc các dẫn chất sulfonamid, như hydrochlorothiazid, có thể gây ra một phản ứng có hại đặc trưng, dẫn đến cận thị thoáng qua và glôcôm góc đóng cấp tính. Các trường hợp glôcôm góc đóng cấp tính đã được báo cáo khi sử dụng hydrochlorothiazid. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính hoặc sự suy giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi dùng thuốc. Glôcôm góc đóng cấp tính nếu không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị chủ yếu là ngưng thuốc càng nhanh càng tốt. Cần xem xét các điều trị y tế hoặc phẫu thuật tức thì nếu vẫn không kiểm soát được áp lực nội nhãn. Các yếu tố nguy cơ của tình trạng glôcôm góc đóng cấp tính có thể gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin.

Sử dụng ở trẻ nhỏ

Các trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid, nếu xảy ra hiện tượng thiếu niệu hoặc hạ huyết áp, cần chú ý hỗ trợ huyết áp và sự tưới máu thận. Có thể chỉ định truyền thay máu hoặc lọc máu ngoài thận như là biện pháp đảo ngược tình trạng hạ huyết áp và/hoặc thay thế chức năng thận bị rối loạn.

Vẫn chưa biết tính an toàn và hiệu quả trên các bệnh nhi sơ sinh.

Sử dụng ở người cao tuổi

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trên 1694 bệnh nhân tăng huyết áp dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid, 264 bệnh nhân (15,6%) trên 65 tuổi, trong đó có 45 bệnh nhân (2,7%) trên 75 tuổi. Không ghi nhận thấy sự khác biệt trên tổng thể về tính an toàn và hiệu quả giữa các bệnh nhân trẻ tuổi và cao tuổi, tuy nhiên không thể loại trừ nguy cơ tăng mất cảm ở một số bệnh nhân cao tuổi.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Phân nhóm D

Sử dụng các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin trong kỳ 3 tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ làm suy giảm chức năng thận của thai nhi và làm tăng tỷ lệ chết thai và tỷ lệ tử vong sơ sinh. Sự thiếu nước ối có thể đi liền với sự giảm sản tế bào phổi của thai nhi và sự biến dạng xương. Các tác dụng nguy hại trên trẻ sơ sinh bao gồm suy giảm phát triển hộp sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện mang thai, cần ngưng ngay việc dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid càng sớm càng tốt. Những tác dụng có hại thường liên quan tới việc sử dụng các thuốc này trong kỳ 3 tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học đánh giá những bất thường của thai nhi sau khi tiếp xúc với các thuốc hạ huyết áp trong kỳ 3 tháng đầu tiên không phân biệt các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin với thuốc hạ huyết áp khác. Kiểm soát tốt huyết áp của người mẹ trong thai kỳ rất quan trọng đối với sức khỏe của cả người mẹ và thai nhi. Trong các trường hợp bất

thường, khi không trị liệu thay thế thích hợp cho các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin cho một bệnh nhân cụ thể, cần cảnh báo các nguy cơ tiềm ẩn với thai nhi cho người mẹ. Tiến hành các kiểm tra siêu âm để đánh giá môi trường nội ối. Nếu ghi nhận thấy tình trạng thiếu ối, ngừng ngay viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid, trừ khi điều trị này cần thiết cho sự sống còn của người mẹ. Kiểm tra thai nhi là phù hợp: dựa trên số tuần của thai kỳ. Tuy nhiên, bệnh nhân và bác sĩ nên lưu ý, tình trạng thiếu ối có thể không xuất hiện cho đến sau khi đã hình thành các chấn thương không thể đảo ngược trên thai nhi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Hiện vẫn chưa biết liệu irbesartan có tiết qua sữa mẹ ở người, tuy nhiên irbesartan hoặc một số chất chuyển hóa của irbesartan được tiết ở nồng độ thấp qua sữa ở chuột cái.

Thiazid được tìm thấy trong sữa mẹ ở người. Vì các tác dụng nguy hại tiềm tàng trên nhũ nhi, việc quyết định ngừng việc cho trẻ bú hay ngừng trị liệu cần được đưa ra dựa trên việc đánh giá lợi ích và nguy cơ của thuốc trên người mẹ.

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

Chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Dựa vào các đặc tính dược lực học, Alembic Irbatal – H dường như không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng chóng mặt và mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra khi điều trị tăng huyết áp.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Các thuốc chống tăng huyết áp khác

Tác dụng chống tăng huyết áp của Alembic Irbatal - H có thể tăng khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp khác. Irbesartan và hydrochlorothiazid (ở liều đến 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazid) đã được sử dụng an toàn với các thuốc chống tăng huyết áp khác bao gồm thuốc chẹn kênh calci và thuốc chẹn beta-adrenergic. Điều trị trước đó với các thuốc lợi tiểu liều cao có thể gây giảm thể tích dịch cơ thể và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với irbesartan cùng hoặc không cùng các thuốc lợi tiểu thiazid trừ khi tình trạng giảm thể tích dịch đã được điều trị.

Các thuốc chứa aliskiren hoặc thuốc ức chế ACE

Các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren liên quan đến tần suất cao các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, hạ kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính) so với sử dụng thuốc tác động trên hệ RAAS đơn độc.

Lithi

Tăng có phục hồi nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin. Các tác dụng tương tự đã được báo cáo rất hiếm với irbesartan trước đó. Ngoài ra, sự đào thải ở thận của lithi bị giảm bởi các thiazid do đó nguy cơ độc tính bởi lithi có thể tăng do Alembic Irbatal - H. Vì vậy, không khuyến cáo kết hợp lithi và Alembic Irbatal - H. Nếu cần phải sử dụng kết hợp, khuyến cáo theo dõi thận trọng nồng độ lithi huyết thanh.

Các thuốc ảnh hưởng đến kali



Tác dụng giảm kali của hydrochlorothiazid bị giảm bởi tác dụng giữ kali của irbesartan. Tuy nhiên, ảnh hưởng này của hydrochlorothiazid lên kali huyết thanh được dự kiến sẽ tăng lên do các thuốc khác liên quan đến sự mất kali và hạ kali máu (như các thuốc lợi tiểu khác, thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolon, natri penicillin G). Ngược lại, dựa vào kinh nghiệm sử dụng các thuốc khác làm giảm hệ renin-angiotensin, sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, thực phẩm bổ sung kali, các muối thay thế có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể tăng nồng độ kali huyết tương (như heparin natri) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ.

Các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh

Theo dõi định kỳ kali huyết thanh được khuyến cáo khi sử dụng Alembic Irbatal - H với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh (như digitalis glycosid, thuốc chống loạn nhịp).

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs)

Khi thuốc đối kháng angiotensin II được sử dụng cùng với các thuốc kháng viêm không steroid (như ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và các thuốc kháng viêm không steroid không chọn lọc), giảm tác dụng hạ huyết áp có thể xảy ra.

Cũng như các thuốc ức chế ACE, sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II và các NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ trầm trọng hơn chức năng thận, bao gồm suy thận cấp tính có thể xảy ra, và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân đã bị suy giảm chức năng thận trước đó. Nên thận trọng khi sử dụng kết hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên cấp đủ nước và nên giám sát chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị kết hợp, và định kỳ sau đó.

Các thông tin khác về tương tác của irbesartan

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng bởi hydrochlorothiazid. Irbesartan được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP2C9 và một phần bởi sự glucuronid hoá. Không có tương tác dược động hoặc dược lực học đáng chú ý của irbesartan khi sử dụng đồng thời với warfarin, một thuốc được chuyển hoá bởi CYP2C9. Ảnh hưởng của các chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin lên dược động học của irbesartan chưa được đánh giá. Dược động học của digoxin không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời với irbesartan.

Các thông tin khác về tương tác của hydrochlorothiazid

Khi sử dụng đồng thời, các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid:

Rượu: hạ huyết áp tư thế có thể xảy ra,

Các thuốc điều trị đái tháo đường (thuốc đường uống hoặc insulin): có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc điều trị đái tháo đường.

Nhựa colestiramin và colestipol: sự hấp thu của hydrochlorothiazid bị suy giảm khi có sự hiện diện của các nhựa trao đổi anion. Alembic Irbatal - H nên được sử dụng ít nhất trước 1 giờ hoặc 4 giờ sau các thuốc này.

Các corticosteroid, ACTH: mất điện giải, đặc biệt là hạ kali máu, có thể tăng.

Các digitalis glycosid: thiazid gây nên hạ kali máu hoặc hạ magesi máu có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim do digitalis.



Các thuốc kháng viêm không steroid: sử dụng thuốc kháng viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, tác dụng của các natri lợi niệu, tác dụng hạ huyết áp của các thuốc lợi tiểu thiazid ở một số bệnh nhân.

Các amin như noradrenalin: tác dụng của các amin này có thể bị giảm, nhưng chưa đủ để loại trừ việc sử dụng thuốc.

Thuốc giãn cơ xương không khử cực (như tubocurarin): tác dụng của các thuốc giãn cơ xương không khử cực có thể được tăng cường bởi hydrochlorothiazid.

Các thuốc điều trị gout: có thể cần phải điều chỉnh liều của các thuốc điều trị gout do hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Có thể cần tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazon. Sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Các muối calci: Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ calci huyết thanh do giảm sự đào thải. Nếu cần phải sử dụng các sản phẩm bổ sung calci hoặc các thuốc giữ calci (như điều trị bằng vitamin D), nên theo dõi nồng độ calci huyết thanh và điều chỉnh liều calci dựa theo đó.

Carbamazepin: sử dụng đồng thời carbamazepin và hydrochlorothiazid có thể dẫn đến nguy cơ các triệu chứng hạ natri máu. Nên theo dõi điện giải khi sử dụng đồng thời. Nếu có thể, nên sử dụng nhóm thuốc lợi tiểu khác.

Các tương tác khác: tác dụng tăng đường huyết của các thuốc chẹn beta và diazoxid có thể được tăng lên do các thiazid. Các tác nhân kháng cholinergic (như atropin, beperiden) có thể tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu nhóm thiazid bằng cách làm giảm nhu động dạ dày ruột và tốc độ làm rỗng dạ dày. Các thiazid có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn gây ra bởi amantadin. Các thiazid có thể làm giảm sự đào thải qua trực tràng của các thuốc độc tế bào (như cyclophosphamid, methotrexat) và làm tăng tác dụng ức chế tủy của các thuốc này.

Lactose: Thuốc này chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về việc không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Kết hợp irbesartan/hydrochlorothiazid

Trong số 898 bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị bằng nhiều liều irbesartan/hydrochlorothiazid (từ 37,5 mg/6,25 mg đến 300 mg/25 mg) trong các thử nghiệm giả được có kiểm soát, 29,5% bệnh nhân đã xuất hiện các tác dụng không mong muốn. Tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất là chóng mặt (5,6%), mệt mỏi (4,9%), buồn nôn/nôn (1,8%), và tiểu bất thường (1,4%). Ngoài ra, tăng urea nitrogen trong máu (BUN) (2,3%), creatin kinase (1,7%) và creatinin (1,1%) cũng đã được quan sát thường xuyên trong các thử nghiệm.

Bảng 1 liệt kê các tác dụng không mong muốn quan sát được từ các báo cáo tự phát và trong các nghiên cứu giả được có kiểm soát.



Tần suất của các tác dụng không mong muốn được liệt bên dưới xác định bằng cách sử dụng quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm ($< 1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm giả dược có kiểm soát và trong các báo cáo tự phát.

<i>Cận lâm sàng</i>	Thường gặp	Tăng urea nitrogen trong máu (BUN), creatinin và creatin kinase.
	Ít gặp	Giảm kali và natri huyết thanh
<i>Rối loạn tim</i>	Ít gặp	Ngất, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, phù
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Thường gặp	Chóng mặt
	Ít gặp	Chóng mặt do thay đổi tư thế
	Chưa biết	Đau đầu
<i>Rối loạn tai và mê đạo</i>	Chưa biết	Ù tai
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	Chưa biết	Ho
<i>Rối loạn tiêu hoá</i>	Thường gặp	Buồn nôn/nôn
	Ít gặp	Tiêu chảy
	Chưa biết	Khó tiêu, loạn vị giác
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	Thường gặp	Tiểu bất thường
	Chưa biết	Suy giảm chức năng thận bao gồm các trường hợp bị suy thận ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	Thường gặp	Sưng đầu chi
	Chưa biết	Đau khớp, đau cơ
<i>Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng</i>	Chưa biết	Hạ kali máu
<i>Rối loạn mạch máu</i>	Ít gặp	Đỏ bừng
<i>Rối loạn chung và tại chỗ</i>	Thường gặp	Mệt mỏi
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>	Chưa biết	Các trường hợp của các phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, mày đay
<i>Rối loạn gan mật</i>	Ít gặp	Vàng da
	Chưa biết	Viêm gan, bất thường chức năng gan
<i>Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</i>	Ít gặp	Rối loạn chức năng sinh dục, thay đổi ham muốn tình dục

Thông tin bổ sung cho các thành phần riêng lẻ: ngoài các tác dụng không mong muốn được liệt kê ở trên cho sản phẩm kết hợp, các tác dụng không mong muốn khác được báo cáo

trước đây với một trong các thành phần riêng lẻ có thể là các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn của Alembic Irbatal – H.

Bảng 2 và 3 bên dưới là các tác dụng không mong muốn chi tiết được báo cáo trên các thành phần riêng lẻ của Alembic Irbatal – H.

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi sử dụng **irbesartan** đơn độc

Rối loạn chung và tại chỗ	Ít gặp	Đau ngực
---------------------------	--------	----------

Bảng 3: Các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi sử dụng **hydrochlorothiazid** đơn độc

<i>Cận lâm sàng</i>	Chưa 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 các triglycerid)
<i>Rối loạn tim</i>	Chưa biết	Rối loạn nhịp tim
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</i>	Chưa biết	Thiếu máu bất sản, suy tủy xương, giảm bạch cầu/mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Chưa biết	Chóng mặt, dị cảm, hệ đầu, bồn chồn
<i>Rối loạn mắt</i>	Chưa biết	Nhìn mờ thoáng qua, chứng thấy sắc vàng, cận thị cấp tính và glôcôm góc đóng thứ cấp
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	Chưa biết	Suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi)
<i>Rối loạn tiêu hoá</i>	Chưa biết	Viêm tụy, biếng ăn, tiêu chảy, táo bón, kích ứng dạ dày, viêm tuyến nước bọt, chán ăn
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	Chưa biết	Viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	Chưa biết	Phản ứng phản vệ, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch dưới da), phản ứng giống như lupus ban đỏ da, tái phát lupus ban đỏ da, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, phát ban, mày đay
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	Chưa biết	Yếu, co thắt cơ
<i>Rối loạn mạch máu</i>	Chưa biết	Hạ huyết áp tư thế



Handwritten signature: NVA2

<i>Rối loạn chung và tại chỗ</i>	Chưa biết	Sốt
<i>Rối loạn gan mật</i>	Chưa biết	Vàng da (vàng da ứ mật trong gan)
<i>Rối loạn tâm thần</i>	Chưa biết	Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ

Các tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều của hydrochlorothiazid (đặc biệt mất cân bằng điện giải) có thể tăng khi chuẩn hoá liều hydrochlorothiazid.

11. Quá liều và cách xử trí

Không có thông tin cụ thể có sẵn về việc điều trị quá liều Alembic Irbatal- H. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ, và nên thực hiện điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Việc điều trị phụ thuộc vào thời gian kể từ khi dùng thuốc và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng. Các biện pháp được đề nghị bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt tính có thể hữu ích khi điều trị quá liều.

Điện giải và creatinin huyết thanh nên được theo dõi định kỳ. Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân nên được cho nằm ngửa, sau đó bù nước và muối nhanh chóng.

Biểu hiện phổ biến nhất của quá liều irbesartan là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra.

Quá liều hydrochlorothiazid liên quan đến giảm điện giải (hạ kali máu, clor máu và natri máu) và giảm thể tích do tiểu quá mức. Dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất do quá liều là buồn nôn và buồn ngủ. Hạ kali máu có thể gây co cứng cơ và/hoặc rối loạn nhịp tim liên quan đến việc sử dụng đồng thời digitalis glycosid hoặc các thuốc chống loạn nhịp cụ thể.

Irbesartan không bị loại bỏ do thẩm phân máu. Tỷ lệ hydrochlorothiazid bị loại bỏ do thẩm phân máu chưa được đánh giá.

12. Đặc tính dược lực

Irbesartan

Nhóm dược lý: đối kháng angiotensin II

Mã ATC: C09CA04

Angiotensin II là một chất co mạch mạnh, được hình thành từ angiotensin I dưới tác dụng xúc tác của enzym chuyển đổi angiotensin (ACE, kininase II). Angiotensin II là tác nhân tăng huyết áp chính của hệ renin – angiotensin (RAS), đồng thời cũng kích thích sự tổng hợp và bài tiết aldosteron của vỏ thượng thận, tăng co thắt cơ tim, tăng tái hấp thu natri ở thận, tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, và kích thích sự tăng trưởng tế bào cơ trơn. Irbesartan chặn các tác dụng co mạch và kích thích tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách gắn kết chọn lọc với các thụ thể của AT₁ của angiotensin II. Bên cạnh thụ thể AT₁, angiotensin II còn gắn kết với thụ thể AT₂ ở nhiều mô cơ quan, nhưng thụ thể AT₂ này không tham gia vào quá trình cân bằng nội mô của hệ tim mạch. Irbesartan đối kháng cạnh tranh đặc hiệu trên thụ thể AT₁, ái lực của irbesartan đối với thụ thể AT₁ cao hơn rất nhiều lần (hơn 8.500 lần) so với thụ thể AT₂, và irbesartan không có tác dụng đồng vận trên các thụ thể AT. Phosphatase loại 1 sẽ hủy bỏ sự kiểm soát âm tính của angiotensin II trên sự tiết renin, nhưng sự tăng hoạt tính của renin trong huyết tương kéo theo và sự tăng angiotensin II lưu thông từ đó sau đó không bù trừ được tác dụng của irbesartan trên huyết áp.

Irbesartan không ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, không ức chế renin, và cũng không ảnh hưởng đến hoạt động của thụ thể các hormon khác hoặc các kênh ion đã biết có liên quan

đến sự điều chỉnh huyết áp tim mạch và sự cân bằng natri nội mô. Vì irbesartan không ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, nên irbesartan không ảnh hưởng đến các đáp ứng với bradykinin; hiện vẫn chưa biết ảnh hưởng của điều này trên lâm sàng.

Ở người khỏe mạnh, khi dùng liều đơn đường uống của irbesartan lên đến 300 mg sẽ tạo đáp ứng ức chế tác dụng tăng huyết áp của angiotensin II, đáp ứng này tỷ lệ thuận với liều dùng irbesartan. Sự ức chế hoàn toàn (100%) đạt được 4 giờ sau khi dùng liều uống 150 mg hoặc 300 mg và sự ức chế một phần được duy trì trong 24 giờ (60% và 40% tương ứng với liều 300 mg và 150 mg).

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp, sự ức chế thụ thể AT_1 của angiotensin II khi dùng lâu dài irbesartan làm tăng nồng độ angiotensin II huyết tương từ 1,5 đến 2 lần và tăng nồng độ renin huyết tương từ 2 đến 3 lần. Nồng độ aldosteron huyết tương thường giảm sau khi dùng irbesartan, nhưng nồng độ kali huyết thanh không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng irbesartan ở các liều khuyến cáo. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp, dùng irbesartan đường uống lâu dài không (liều lên đến 300 mg) không ảnh hưởng đến độ lọc cầu thận, lưu lượng huyết tương qua thận, phân số lọc cầu thận. Trong các nghiên cứu dùng đa liều irbesartan bệnh nhân tăng huyết áp, không ghi nhận thấy các tác dụng có ý nghĩa lâm sàng trên triglycerid lúc đói, cholesterol toàn phần, HDL-cholesterol, hoặc đường huyết lúc đói. Không ghi nhận thấy tác động trên acid uric huyết thanh khi dùng lâu dài đường uống và cũng không làm tăng acid uric niệu.

Hydrochlorothiazid

Nhóm dược lý: Lợi tiểu thiazid.

Mã ATC: C03AA03

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu nhóm thiazid. Các thuốc lợi tiểu thiazid tác động đến các cơ chế tái hấp thu chất điện giải của ống thận, trực tiếp làm tăng bài tiết lượng tương đương ion natri và chlorid. Tác động lợi tiểu của hydrochlorothiazid gián tiếp làm giảm thể tích huyết tương, kéo theo sự tăng hoạt tính của renin huyết tương, sự tăng tiết aldosteron, tăng sự mất ion kali qua nước tiểu đồng thời giảm kali huyết. Mối liên hệ giữa renin – aldosteron được điều hòa bởi angiotensin II, do đó việc dùng đồng thời một chất đối kháng thụ thể angiotensin II có khuynh hướng đảo ngược tác động gây mất kali huyết của các thuốc lợi tiểu này. Cơ chế làm hạ huyết áp của các thuốc lợi tiểu thiazid vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Tác dụng lợi tiểu xuất hiện trong vòng 2 giờ sau khi uống hydrochlorothiazid, đạt đỉnh sau khoảng 4 giờ, và kéo dài từ 6 đến 12 giờ.

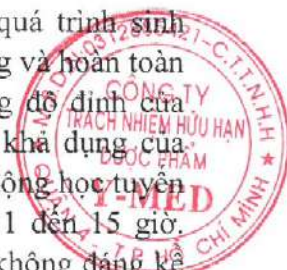
13. Đặc tính dược động

Hấp thu

Irbesartan

Irbesartan có tác dụng ngay khi dùng đường uống, và không cần trải qua quá trình sinh chuyển hóa để trở thành dạng có hoạt tính. Irbesartan được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn qua đường uống, sinh khả dụng tuyệt đối trung bình từ 60% đến 80%. Nồng độ đỉnh của irbesartan trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 1,5 đến 2 giờ. Sinh khả dụng của irbesartan không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Irbesartan thể hiện tính chất dược động học tuyến tính trong khoảng điều trị. Thời gian bán thải trung bình của irbesartan từ 11 đến 15 giờ. Nồng độ ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3 ngày. Irbesartan tích lũy không đáng kể (< 20%) trong huyết tương khi dùng lặp lại liều một lần mỗi ngày.

Handwritten signature



Hydrochlorothiazid

Khi theo dõi nồng độ trong huyết tương trong ít nhất 24 giờ, thời gian bán thải thay đổi từ 5,6 đến 14,8 giờ.

Phân bố

Irbesartan

90% irbesartan gắn kết với protein huyết tương (chủ yếu là albumin và α_1 -acid glycoprotein), phần gắn kết với thành phần tế bào của máu không đáng kể. Thể tích phân bố trung bình là từ 53 đến 93 L. Độ thanh thải huyết tương toàn phần và độ thanh thải huyết tương tương ứng là từ 157 đến 176 mL/phút và từ 3,0 đến 3,5 mL/phút. Khi dùng các liều lặp lại, irbesartan tích lũy không có ý nghĩa lâm sàng. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy irbesartan đánh dấu đồng vị phóng xạ đi qua hàng rào máu não và nhau thai không đáng kể. Irbesartan được tiết qua sữa ở chuột cho con non bú.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid qua nhau thai nhưng không qua hàng rào máu não và được bài tiết qua sữa mẹ.

Lưu ý:

Nhi khoa

Dược động học của irbesartan-hydrochlorothiazid vẫn chưa được nghiên cứu trên các bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Giới tính

Không ghi nhận thấy sự khác biệt liên quan đến giới tính về dược động học ở các đối tượng khỏe mạnh cao tuổi (từ 65 đến 80 tuổi) hay người trẻ (từ 18 đến 40 tuổi). Trong nghiên cứu ở những bệnh nhân tăng huyết áp, thời gian bán thải và sự tích lũy không khác biệt giữa hai giới, tuy nhiên có ghi nhận về nồng độ irbesartan trong huyết tương cao hơn ở nữ giới (11% đến 44%). Việc chỉnh liều dựa trên giới tính là không cần thiết.

Lão khoa

Ở các đối tượng cao tuổi (từ 65 đến 80 tuổi), thời gian bán thải của irbesartan không thay đổi đáng kể, tuy nhiên AUC và Cmax thường cao hơn khoảng 20% đến 50% các giá trị ở người trẻ (18 đến 40 tuổi). Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi.

Chủng tộc

Ở các đối tượng da màu khỏe mạnh, AUC của irbesartan cao hơn khoảng 25% so với AUC ở các đối tượng da trắng, không có sự khác biệt về giá trị Cmax.

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của irbesartan không bị thay đổi ở bệnh nhân suy thận hay bệnh nhân lọc máu ngoài thận. Irbesartan không bị đào thải bởi quá trình lọc máu ngoài thận. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận, trừ khi bệnh nhân suy thận đồng thời có thiếu hụt thể tích dịch.

Bệnh nhân suy gan

Dược động học của irbesartan không bị thay đổi đáng kể ở các bệnh nhân xơ gan vừa và nhẹ khi dùng lặp lại các liều uống irbesartan. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Chuyển hóa và thải trừ.

Irbesartan

Irbesartan được chuyển hóa nhờ sự liên hợp với glucuronid và các phản ứng oxi hóa. Sau khi

uống hay tiêm tĩnh mạch irbesartan đánh dấu phóng xạ (^{14}C -irbesartan), hơn 80% hoạt tính phóng xạ lưu thông trong huyết tương là của irbesartan dạng nguyên vẹn, chưa chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính lưu thông trong huyết tương là dạng liên hợp không hoạt tính của irbesartan với glucuronid (khoảng 6%). Các chất chuyển hóa do phản ứng oxi hóa khác không làm tăng đáng kể hoạt tính dược lý của irbesartan. Irbesartan và các chất chuyển hóa được thải trừ đồng thời qua gan (mật) và thận (nước tiểu). Sau khi uống hay tiêm tĩnh mạch irbesartan đánh dấu phóng xạ (^{14}C -irbesartan), khoảng 20% hoạt tính phóng xạ xuất hiện trong nước tiểu và phần còn lại ở trong phân dưới dạng irbesartan nguyên vẹn hoặc dạng liên hợp irbesartan – glucuronid.

Các nghiên cứu *in vitro* về sự oxi hóa của irbesartan bởi hệ enzym gan cytochrom P450 cho thấy irbesartan bị chuyển hóa chủ yếu bởi enzym 2C9, sự chuyển hóa bởi 3A4 không đáng kể. Irbesartan không bị chuyển hóa, hoặc cảm ứng hoặc ức chế đáng kể các enzym gan thường tham gia vào quá trình chuyển hóa thuốc (1A1, 1A2, 2A6, 266, 206, 2E1). Irbesartan cũng không cảm ứng hay ức chế enzym 3A4.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid không bị chuyển hóa nhưng bị thải trừ nhanh chóng qua thận. Ít nhất 61% liều uống được thải trừ nguyên vẹn trong vòng 24 giờ.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C ở nơi khô và mát. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED

(Formulation Division) At & Po: Panelav, Tal-Halol, Dist : Panchmahal, Ấn Độ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh

MA2