

## R<sub>x</sub> Thuốc kê đơn

Hướng dẫn sử dụng thuốc

# IFIRMACOMBI

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.
- Để xa tầm tay trẻ em.

## THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

### Thành phần hoạt chất:

Irbesartan (dưới dạng irbesartan hydroclorid).....150 mg

Hydrochlorothiazid .....12,5 mg

**Thành phần tá dược:** mannitol, natri starch glycolat, low-substituted hydroxypropyl cellulose, talc, hydroxypropylcellulose, macrogol 6000, dầu thầu dầu hydro hóa, Opadry II Pink (hỗn hợp polyvinyl alcohol – thủy phân một phần, titan dioxit, macrogol, talc, sắt oxit vàng, sắt oxit đỏ).

## DẠNG BÀO CHẾ

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả hình thức: Viên nén bao phim màu hồng nhạt, hình oval, lõi hai mặt.

## CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.

Sự kết hợp liều cố định này được chỉ định dùng cho những bệnh nhân người lớn tăng huyết áp, khi điều trị riêng lẻ với irbesartan hoặc hydrochlorothiazid mà vẫn không kiểm soát được huyết áp một cách thỏa đáng.

## CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

### Liều dùng

Irbesartan/hydrochlorothiazid có thể được dùng 1 lần mỗi ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều dùng với các thành phần riêng lẻ (là irbesartan và hydrochlorothiazid) có thể được khuyến dùng.

Khi thích hợp về mặt lâm sàng có thể cân nhắc thay đổi trực tiếp từ đơn trị liệu sang phối hợp cố định:

Irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg có thể được dùng ở những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp thỏa đáng với hydrochlorothiazid hoặc irbesartan 150 mg đơn trị liệu.

Không nên dùng liều cao hơn 300 mg irbesartan/ 25 mg hydrochlorothiazid 1 lần mỗi ngày.

Khi cần thiết, irbesartan/hydrochlorothiazid có thể được dùng cùng với thuốc trị tăng huyết áp khác (xem các phần “Chống chỉ định”, “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”, “Tương tác, tương kỵ của thuốc” và “Đặc tính dược lực học”).

### **Đối tượng bệnh nhân đặc biệt**

#### Suy thận

Do trong thành phần thuốc có hydrochlorothiazid, irbesartan/hydrochlorothiazid không được khuyến dùng cho bệnh nhân rối loạn chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Thuốc lợi tiểu quai được ưu tiên hơn thiazid đối với các bệnh nhân này. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút (xem các phần “Chống chỉ định” và “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

#### Suy gan

Irbesartan/hydrochlorothiazid không được chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng. Thiazid nên được

sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy chức năng gan. Không cần điều chỉnh liều irbesartan/hydrochlorothiazid trong bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (xem phần “Chống chỉ định”).

#### Người lớn tuổi

Không cần điều chỉnh liều irbesartan/hydrochlorothiazid ở người lớn tuổi.

#### Trẻ em

Irbesartan/hydrochlorothiazid không được khuyến dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên vì tính an toàn và hiệu quả chưa được thành lập. Không có sẵn dữ liệu.

#### Cách dùng

Dùng bằng đường uống.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc, hoặc với các chất dẫn xuất sulfonamid khác (hydrochlorothiazid là chất dẫn xuất từ sulfonamid).
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc” và “Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú”).
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
- Hạ kali máu dai dẳng, tăng calci huyết.
- Suy gan nặng, xơ gan mật và ứ mật.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời irbesartan/hydrochlorothiazid với các sản phẩm có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tốc độ lọc cầu thận (GFR) < 60 ml/phút/ 1,73 m<sup>2</sup>) (xem phần “Tương tác, tương kỵ của thuốc” và “Đặc tính dược lực học”).

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

#### ***Hạ huyết áp - Suy giảm thể tích***

Irbesartan/hydrochlorothiazid hiếm khi gây hạ huyết áp có triệu chứng ở bệnh nhân tăng huyết áp mà không có các yếu tố nguy cơ hạ huyết áp khác. Hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc giảm natri do điều trị với thuốc lợi tiểu mạnh, hạn chế ăn muối, tiêu chảy hoặc nôn. Những tình trạng như trên cần được điều chỉnh trước khi dùng irbesartan/hydrochlorothiazid.

#### ***Hẹp động mạch thận - tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận***

Tăng nguy cơ hạ huyết áp trầm trọng và suy thận đối với bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch dẫn đến một thận hoạt động được điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin hoặc đối kháng thụ thể angiotensin-II. Mặc dù điều này không được ghi nhận với irbesartan/hydrochlorothiazid, tác dụng tương tự nên được dự đoán trước.

#### ***Suy thận và ghép thận***

Khi irbesartan/hydrochlorothiazid được sử dụng ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric trong huyết thanh. Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng irbesartan/hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân mới ghép thận. Không nên dùng irbesartan/hydrochlorothiazid cho những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) (xem phần “Chống chỉ định”). Tăng ure huyết do thuốc lợi tiểu thiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy chức năng thận. Không cần điều chỉnh liều ở những 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 nhưng < 60 ml/phút) cũng nên thận trọng khi dùng irbesartan/hydrochlorothiazid.

#### ***Ức chế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)***

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó không nên sử dụng ức chế kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren (xem phần “Tương tác, tương kỵ của thuốc” và “Đặc tính dược lực học”).

Nếu cần thiết phải điều trị với các thuốc ức chế kép, phải có 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 enzym chuyển angiotensin và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời cho bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường.

### **Suy gan**

Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ của cân bằng chất lỏng và chất điện giải có thể dẫn đến hôn mê do gan. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng irbesartan/hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy gan.

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

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

### **Cường aldosteron nguyên phát**

Bệnh nhân cường aldosteron nguyên phát thường sẽ không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp hoạt động thông qua sự ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do đó, không khuyến khích dùng irbesartan/hydrochlorothiazid.

### **Tác dụng chuyển hoá và nội tiết**

Liệu pháp thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể trở thành hiện thực trong khi điều trị bằng thiazid. Irbesartan có thể gây hạ đường huyết, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường. Những bệnh nhân được điều trị bằng insulin hoặc thuốc trị đái tháo đường nên được theo dõi đường huyết thích hợp, có thể cần điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc trị đái tháo đường khi được chỉ định (xem phần “Tương tác, tương kỵ của thuốc”).

Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid cũng có liên quan đến việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid; tuy nhiên với liều 12,5mg chứa trong irbesartan/hydrochl, tác dụng tối thiểu hoặc không có tác dụng đã được báo cáo.

Tăng acid uric máu hoặc bệnh gút có thể xảy ra ở một số bệnh nhân điều trị bằng thiazid.

### **Mất cân bằng điện giải**

Như đối với bất kỳ bệnh nhân nào đang điều trị với thuốc lợi tiểu, cần tiến hành theo dõi định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh vào khoảng thời gian thích hợp.

Các thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể gây mất cân bằng chất lỏng hoặc chất điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết, nhiễm kiềm hạ clorua huyết). Các dấu hiệu cảnh báo mất cân bằng chất lỏng hoặc chất điện giải là khô miệng, khát nước, suy nhược, ngủ gà, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, tim đập nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn mửa.

Mặc dù hạ kali huyết có thể phát triển khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid, điều trị đồng thời với irbesartan có thể làm giảm hạ kali huyết do lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali huyết là lớn nhất đối với bệnh nhân xơ gan, những bệnh nhân sử dụng lợi tiểu nhanh, những bệnh nhân đang dung nạp không đủ chất điện giải bằng đường uống và những bệnh nhân điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH. Ngược lại, tăng kali huyết cũng có thể xảy ra do irbesartan chứa trong thành phần của irbesartan/hydrochlorothiazid, đặc biệt là trong trường hợp suy thận và/hoặc suy tim, và đái tháo đường.

Cần theo dõi kali huyết thanh ở bệnh nhân có nguy cơ. Cần thận trọng khi kết hợp irbesartan/hydrochlorothiazid với các thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc các muối thay thế có chứa kali (xem phần “Tương tác, tương kỵ của thuốc”).

Không có bằng chứng cho thấy irbesartan làm giảm hoặc ngăn ngừa hạ natri huyết do lợi tiểu. Hạ clorua nói chung là nhẹ và thường không cần điều trị.

Các thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và gây ra tình trạng tăng nhẹ và không liên tục calci huyết thanh mà không có các rối loạn chuyển hóa calci đã biết trước. Tăng calci huyết rõ rệt có thể là bằng chứng của cường tuyến cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng dùng các thiazid trước khi tiến hành các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Thiazid đã được chứng minh là làm tăng bài tiết magesi qua nước tiểu, có thể dẫn đến hạ magesi máu.

### **Lithi**

Không khuyến cáo kết hợp lithi và irbesartan/hydrochlorothiazid (xem phần “Tương tác, tương kỵ của thuốc”).

### **Thử nghiệm chống doping**

Hydrochlorothiazid chứa trong thuốc này có thể làm cho kết quả trong phân tích thử nghiệm chống doping dương tính.

### **Tổng quát**

Ở các bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm cả hẹp động mạch thận), điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin - II là chất có ảnh hưởng đến hệ thống này có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, tăng azote máu, thiếu niệu hoặc hiếm khi suy thận cấp (xem phần “Tác dụng, tương kỵ của thuốc”). Như với bất kỳ thuốc điều trị tăng huyết áp nào, giảm huyết áp quá mức ở bệnh nhân mắc bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazid có thể xuất hiện ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng có nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử như vậy.

Sự trầm trọng hoặc kích hoạt của bệnh lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid.

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”). Nếu phản ứng nhạy cảm với ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, nên ngừng điều trị. Nếu việc sử dụng thuốc lợi tiểu là thực sự cần thiết, nên bảo vệ tránh ánh sáng mặt trời hoặc UVA nhân tạo.

#### ***Thời kỳ mang thai***

Không nên bắt đầu dùng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRAs được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được điều trị thay thế bằng thuốc trị tăng huyết áp đã được thiết lập hồ sơ an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRAs ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế (xem phần “Chống chỉ định” và “Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú”).

#### ***Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính thứ phát***

Thuốc sulfonamid hoặc các thuốc dẫn xuất sulfonamid có thể gây ra phản ứng đặc biệt, dẫn đến tràn dịch màng mạch với khiếm khuyết thị trường, cận thị thoáng qua và chứng tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Trong khi hydrochlorothiazid là một sulfonamid, cho đến nay chỉ có một số trường hợp đơn lẻ của chứng tăng nhãn áp góc đóng cấp tính được báo cáo với hydrochlorothiazid. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị trước tiên là ngừng dùng thuốc càng nhanh càng tốt. Có thể cần cân nhắc điều trị bằng thuốc hoặc phẫu thuật kịp thời nếu nhãn áp vẫn không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ của sự phát triển chứng tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”).

#### ***Ung thư da không phải khối u ác tính (NMSC)***

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 phơi nhiễm với liều tích lũy gia tăng của hydrochlorothiazid (HCTZ) đã được quan sát thấy trong hai nghiên cứu dịch tễ học dựa trên Cơ quan đăng ký Ung thư Quốc gia Đan Mạch. Các phản ứng nhạy cảm với ánh 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 NMSC và nên thường xuyên được kiểm tra da cho bất kỳ tổn thương mới và báo cáo kịp thời bất kỳ tổn thương da đáng ngờ. Các biện pháp phòng ngừa có thể có như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và trong trường hợp phơi nhiễm, nên chỉ dẫn bảo vệ đầy đủ để giúp bệnh nhân giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Nghi ngờ tổn thương da 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 (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”).

#### ***Nhiễm độc hô hấp cấp tính***

Rất hiếm các trường hợp nhiễm độc hô hấp cấp tính nặng, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) được báo cáo sau khi dùng hydrochlorothiazid. Phù phổi thường tiến triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi uống hydrochlorothiazid. Khi khởi phát, các triệu chứng bao gồm khó thở, sốt, suy giảm chức năng phổi và hạ huyết áp. Nếu nghi ngờ có chẩn đoán ARDS, nên ngừng sử dụng irbesartan/hydrochlorothiazid và áp dụng phương pháp điều trị thích hợp.

Hydrochlorothiazid không nên dùng cho những bệnh nhân có tiền sử ARDS sau khi uống hydrochlorothiazid.

#### **Tá dược**

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

Thuốc này chứa dầu thầu dầu, có thể gây rối loạn tiêu hóa nhẹ và tiêu chảy.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

#### **Các thuốc trị tăng huyết áp khác**

Hiệu quả trị tăng huyết áp của irbesartan/hydrochlorothiazid có thể tăng thêm khi dùng đồng thời với các thuốc trị tăng huyết áp khác. Irbesartan và hydrochlorothiazid (với liều đến 300 mg irbesartan/ 25 mg hydrochlorothiazid) có thể phối hợp an toàn với các thuốc trị tăng huyết áp khác bao gồm thuốc chẹn kênh calci và chẹn beta-adrenergic. Điều trị trước đó với thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến suy giảm thể tích và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với irbesartan có hoặc không có kèm thuốc lợi tiểu thiazid trừ khi sự suy giảm thể tích đã được điều chỉnh trước (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

#### **Các thuốc có chứa aliskiren hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin**

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng sự ức chế kép hệ thống renin-angiotensin- aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) xảy ra với tần suất cao hơn so với việc sử dụng một loại tác động RAAS duy nhất (xem phần “Chống chỉ định”, “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc” và “Đặc tính dược lực học”).

#### **Lithi**

Sự gia tăng có thể đảo ngược về nồng độ và độc tính của lithi huyết thanh đã được báo cáo trong quá trình sử dụng đồng thời lithi với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Hiệu ứng tương tự với irbesartan rất hiếm khi được báo cáo cho đến nay. Ngoài ra, độ thanh thải thận của lithi bị giảm bởi thiazid, do đó nguy cơ nhiễm độc lithi có thể tăng lên khi dùng irbesartan/hydrochlorothiazid. Do đó, khuyến cáo không nên phối hợp lithi và irbesartan/hydrochlorothiazid (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”). Nếu sự phối hợp được chứng minh là cần thiết, khuyến cáo theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

#### **Các thuốc ảnh hưởng đến kali**

Tác động mất kali của hydrochlorothiazid được giảm thiểu do tác động giữ kali của irbesartan. Tuy nhiên, tác động này của hydrochlorothiazid trên kali huyết thanh dự kiến sẽ được tăng cường bởi các thuốc khác gây mất kali và hạ kali huyết (ví dụ như các thuốc lợi tiểu kali, thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natri). Ngược lại, dựa trên kinh nghiệm của việc dùng các thuốc khác làm ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin, việc sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali, các muối thay thế có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể tăng mức độ kali huyết thanh (như natri heparin) có thể làm tăng kali huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi đầy đủ nồng độ kali huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

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

Việc theo dõi định kỳ kali huyết thanh được khuyến cáo khi dùng phối hợp irbesartan/hydrochlorothiazid với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh (như các glycosid digitalis, các thuốc chống loạn nhịp).

#### **Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)**

Khi thuốc đối kháng angiotensin II được dùng đồng thời với thuốc kháng viêm không steroid (tức là thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và NSAID không chọn lọc), có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp.

Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp có thể xảy ra và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân có chức năng thận kém trước đó. Sự kết hợp nên được thực hiện một cách thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được uống nước đầy đủ và nên theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời, và định kỳ sau đó.

### **Repaglinid**

Irbesartan có khả năng ức chế OATP1B1. Trong một nghiên cứu lâm sàng, đã có báo cáo irbesartan làm tăng  $C_{max}$  và AUC của repaglinid (cơ chất của OATP1B1) lần lượt là 1,8 lần và 1,3 lần khi dùng trước repaglinid 1 giờ. Trong một nghiên cứu khác, không có tương tác dược động học được báo cáo khi dùng đồng thời hai thuốc. Do đó, có thể cần điều chỉnh liều của thuốc điều trị đái tháo đường như repaglinid (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

### **Các thông tin bổ sung 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 ở mức độ ít hơn bởi glucuronid hoá. Khi irbesartan phối hợp với warfarin, một sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9, không thấy tương tác đáng kể về dược động học hoặc dược lực học được quan sát thấy. Tác dụng của thuốc gây 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 với irbesartan.

### **Các thông tin bổ sung về tương tác của hydrochlorothiazid**

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

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

Các thuốc trị đái tháo đường (các thuốc uống và insulin): có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc trị đái tháo đường (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Các nhựa trao đổi ion colestyramin và colestipol: sự hấp thu hydrochlorothiazid bị suy giảm khi có mặt nhựa trao đổi anion. Irbesartan/hydrochlorothiazid nên được dùng ít nhất một giờ trước hoặc bốn giờ sau khi dùng các loại thuốc này.

Các corticosteroid, ACTH: gia tăng mất các chất điện giải, đặc biệt là hạ kali huyết.

Các glycosid digitalis: thiazid gây ra hạ kali huyết hoặc hạ magesi huyết, làm dễ khởi phát rối loạn nhịp tim gây ra do digitalis (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

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

Các amin tăng huyết áp (như noradrenalin): tác động của các amin tăng huyết áp có thể bị giảm đi, nhưng không đủ để ngăn cản việc sử dụng chúng.

Các thuốc giãn cơ vân không khử cực (như tubocurarin): hydrochlorothiazid làm tăng tác động giãn cơ vân không khử cực.

Thuốc trị bệnh gút: cần điều chỉnh liều các thuốc trị bệnh gút bởi vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng acid uric huyết thanh. Có thể cần tăng liều dùng probenecid hoặc sulfinpyrazon. Dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Các muối calci: thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ calci huyết thanh do làm giảm bài tiết calci. Nếu các thuốc bổ sung calci hoặc các thuốc giữ calci (như liệu pháp vitamin D) cần phải được kê toa, nồng độ calci huyết thanh cần được theo dõi và điều chỉnh liều calci cho phù hợp.

Carbamazepin: sử dụng đồng thời carbamazepin và hydrochlorothiazid 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 loại thuốc lợi tiểu khác.

Các tương tác khác: thiazid có thể làm tăng tác động tăng đường huyết của các thuốc chẹn beta và diazoxid. Các thuốc kháng cholinergic (như atropin, beperiden) có thể làm tăng khả dụng sinh học của các thuốc lợi tiểu loại thiazid bằng cách giảm nhu động dạ dày ruột và tốc độ làm rỗng dạ dày. Các thiazid có thể làm tăng nguy cơ của các tác dụng phụ gây ra bởi amantadin. Thiazid có thể làm giảm bài tiết thận của các thuốc gây độc tế bào (như cyclophosphamid, methotrexat) và làm tăng tác dụng ức chế tủy của các thuốc này.

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

### **Phụ nữ có thai**

#### Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs)

Không khuyến cáo dùng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) trong ba tháng đầu của thời kỳ mang thai (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Việc sử dụng AIIRAs bị chống chỉ định trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (xem phần “Chống chỉ định” và “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Bảng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nhỏ về nguy cơ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học kiểm soát về nguy cơ với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs), những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRAs được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được điều trị thay thế bằng thuốc trị tăng huyết áp đã được thiết lập hồ sơ an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRAs ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Phơi nhiễm với liệu pháp AIIRAs từ sau tháng thứ ba của thai kỳ được biết là gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ôi, chậm phát triển xương sọ) và nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết) (xem phần “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”).

Nếu tiếp xúc với AIIRAs đã xảy ra từ ba 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 (xem phần “Chống chỉ định” và “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

#### Hydrochlorothiazid

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazid trong thai kỳ còn hạn chế, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Các nghiên cứu trên động vật không đầy đủ.

Hydrochlorothiazid đi qua được nhau thai. Dựa trên cơ chế tác-dụng dược lý của hydrochlorothiazid, việc sử dụng hydrochlorothiazid trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể ảnh hưởng đến tưới máu nhau thai và có thể gây ra các ảnh hưởng đối với thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên được 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, mà không có lợi cho diễn tiến của bệnh.

Hydrochlorothiazid không nên được sử dụng cho phụ nữ có thai bị tăng huyết áp nguyên phát, ngoại trừ một số trường hợp hiếm gặp không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác.

Vì irbesartan/hydrochlorothiazid có chứa hydrochlorozid, thuốc không được khuyến cáo dùng trong ba tháng đầu của thai kỳ. Việc chuyển sang một phương pháp điều trị thay thế phù hợp nên được thực hiện trước khi mang thai theo kế hoạch.

#### **Phụ nữ cho con bú**

##### Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs)

Vì không có thông tin về việc sử dụng irbesartan/hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú, irbesartan/hydrochlorothiazid không được khuyến cáo và nên được thay thế bằng các phương pháp điều trị bằng thuốc trị tăng huyết áp đã được thiết lập hồ sơ an toàn hơn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt là khi nuôi con bằng sữa mẹ ở trẻ sơ sinh hoặc sinh non.

Không rõ liệu irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của thuốc có được bài tiết vào sữa mẹ không. Dữ liệu dược lực học/ độc tính hiện có ở chuột cho thấy sự bài tiết irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của thuốc trong sữa chuột mẹ (xem phần “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”).

##### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid được bài tiết qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Thiazid ở liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế sản xuất sữa. Không khuyến cáo sử dụng irbesartan/hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú. Nếu sử dụng irbesartan/hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú, liều dùng nên được giữ ở mức thấp nhất có thể.

#### **Khả năng sinh sản**

Irbesartan không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột và con của chúng với mức liều gây ra những dấu hiệu đầu tiên của độc tính ở thể hệ cha mẹ (xem phần “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”).

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

Dựa trên các đặc tính dược lực học, irbesartan/hydrochlorothiazid không có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần chú ý là thỉnh thoảng chóng mặt hoặc mệt mỏi có thể xảy ra trong quá trình điều trị tăng huyết áp.

#### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

**Phối hợp irbesartan/hydrochlorothiazid**

Trong số 898 bệnh nhân tăng huyết áp được sử dụng nhiều liều irbesartan/hydrochlorothiazid (khoảng: 37,5 mg/6,25 mg đến 300 mg/25 mg) trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, 29,5% bệnh nhân gặp các phản ứng có hại.

Các phản ứng có hại được báo cáo thường gặp nhất là chóng mặt (5,6%), mệt mỏi (4,9%), buồn nôn/nôn (1,8%) và đi tiêu bất thường (1,4%). Ngoài ra, tăng nitơ urê máu (BUN) (2,3%), creatin kinase (1,7%) và creatinin (1,1%) cũng thường được quan sát thấy trong các thử nghiệm.

Bảng 1 đưa ra các phản ứng có hại 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 liệt kê dưới đây được xác định theo 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 gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $<1/1.000$ ); rất hiếm gặp ( $<1/10.000$ ), không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, 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 đối chứng với giả dược và các báo cáo tự phát**

Các chỉ số xét nghiệm	Thường gặp	tăng nitơ urê máu (BUN), creatinin và creatin kinase
	Ít gặp	giảm kali và natri huyết thanh
Rối loạn tim	Ít gặp	ngất, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, phù
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	chóng mặt
	Ít gặp	chóng mặt thể đứng
	Không rõ	đau đầu
Rối loạn tai và mê đạo	Không rõ	ù tai
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Không rõ	ho
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	buồn nôn/nôn
	Ít gặp	tiêu chảy
	Không rõ	khó tiêu, rối loạn vị giác
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	đi tiêu bất thường
	Không rõ	suy giảm chức năng thận bao gồm các trường hợp suy thận đơn lẻ ở bệnh nhân có nguy cơ (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	sung các chi
	Không rõ	đau khớp, đau cơ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không rõ	tăng kali máu
Rối loạn mạch máu	Ít gặp	đỏ bừng mặt
Rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc	Thường gặp	mệt mỏi
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Không rõ	phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, mày đay.
Rối loạn gan mật	Ít gặp	vàng da

	Không rõ	viêm gan, chức năng gan bất thường
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Ít gặp	rối loạn chức năng tinh dịch, thay đổi ham muốn tinh dịch

**Thông tin bổ sung về các thành phần riêng lẻ**

Ngoài các phản ứng có hại được liệt kê ở trên cho sản phẩm kết hợp, các phản ứng có hại khác đã được báo cáo trước đó với một trong các thành phần riêng lẻ có thể là phản ứng có hại tiềm ẩn của irbesartan/hydrochlorothiazid.

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 irbesartan/hydrochlorothiazid.

**Bảng 2: Các phản ứng có hại được báo cáo khi sử dụng irbesartan đơn độc**

Rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc	Ít gặp	đau ngực
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Không rõ	thiếu máu, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Không rõ	phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không rõ	hạ đường huyết

**Bảng 3: Các phản ứng có hại được báo cáo khi sử dụng hydrochlorothiazid đơn độc**

Các chỉ số xét nghiệm	Không rõ	mất cân bằng điện giải (bao gồm hạ kali máu và hạ natri máu, xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”), tăng acid uric máu, đường niệu, tăng đường huyết, tăng cholesterol và triglycerid
Rối loạn tim	Không rõ	rối loạn nhịp tim
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Không rõ	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
Rối loạn hệ thần kinh	Không rõ	chóng mặt, dị cảm, choáng váng, bồn chồn
Rối loạn mắt	Không rõ	tràn dịch màng mạch, mờ mắt thoáng qua, chứng thấy sắc vàng, cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính thứ phát
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”)
	Không rõ	suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi)
Rối loạn tiêu hóa	Không rõ	viêm tụy, chán ăn, tiêu chảy, táo bón, kích ứng dạ dày, viêm tuyến nước bọt, mất cảm giác ngon miệng
Rối loạn thận và tiết niệu	Không rõ	viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận
Rối loạn da và mô dưới da	Không rõ	phản ứng phản vệ, hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm mạch hoại tử (viêm mạch máu, viêm mạch máu da), phản ứng giống lupus ban đỏ ở da, tái kích hoạt 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 rõ	yếu cơ, co thắt cơ
<i>Rối loạn mạch máu</i>	Không rõ	hạ huyết áp tư thế
<i>Rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc</i>	Không rõ	sốt
<i>Rối loạn gan mật</i>	Không rõ	vàng da (vàng da ứ mật trong gan)
<i>Rối loạn tâm thần</i>	Không rõ	trầm cảm, rối loạn giấc ngủ
<i>Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)</i>	Không rõ	Ung thư da không phải tế bào hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)

Ung thư da không phải tế bào hắc tố (NMSC): Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, mối liên quan tích lũy phụ thuộc vào liều lượng giữa HCTZ và NMSC đã được quan sát thấy (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc” và “Đặc tính dược lực học”).

Các tác dụng bất lợi phụ thuộc liều của hydrochlorothiazid (đặc biệt là rối loạn điện giải) có thể tăng với liều dùng cao hơn.

### QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin cụ thể về điều trị quá liều irbesartan/hydrochlorothiazid. Bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Việc xử lý phụ thuộc vào thời gian kể từ lúc uống thuốc vào và độ nặng của các triệu chứng. Các biện pháp đề nghị trong xử trí quá liều bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày, có thể sử dụng than hoạt tính. Các chất điện giải và creatinin huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa, nhanh chóng bù nước và điện giải.

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

Quá liều hydrochlorothiazid biểu hiện bởi sự sụt giảm các chất điện giải trong huyết thanh (hạ kali huyết, hạ clorua huyết, hạ natri huyết) và mất nước do sự bài niệu quá mức. Các dấu hiệu và triệu chứng thường gặp nhất của quá liều là buồn nôn và buồn ngủ. Hạ kali huyết có thể dẫn đến co thắt cơ và/hoặc làm ảnh hưởng chứng loạn nhịp tim liên quan đến việc sử dụng đồng thời với các glycosid digitalis hoặc một số thuốc chống loạn nhịp tim.

Irbesartan không được loại trừ bởi sự thẩm tách máu. Mức độ hydrochlorothiazid được loại trừ bởi sự thẩm tách máu chưa được thiết lập.

### ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II, phối hợp

Mã ATC: C09DA04

#### Cơ chế tác dụng

Irbesartan/hydrochlorothiazid là phối hợp của một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II là irbesartan, và một thuốc lợi tiểu thiazid là hydrochlorothiazid. Sự phối hợp của các thành phần này tạo ra hiệu quả trị tăng huyết áp cộng thêm, làm giảm huyết áp nhiều hơn so với khi dùng riêng lẻ từng thành phần.

Irbesartan là một thuốc tác động qua đường uống, có tác dụng mạnh và đối kháng chọn lọc trên thụ thể angiotensin-II (phân nhóm AT<sub>1</sub>). Thuốc ngăn chặn toàn bộ tác động của angiotensin-II qua trung gian thụ thể AT<sub>1</sub> bất kể nguồn gốc hoặc con đường tổng hợp của angiotensin-II. Đối kháng chọn lọc thụ thể của angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) làm tăng nồng độ renin huyết tương và nồng độ angiotensin-II, làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương. Nồng độ kali trong huyết thanh không bị ảnh hưởng đáng kể bởi irbesartan riêng lẻ ở liều khuyến cáo trên những bệnh nhân không có nguy cơ mất cân bằng điện giải (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc” và “Tương tác, tương kỵ của thuốc”). Irbesartan không ức chế enzym chuyển (kininase-II) là enzym tạo ra angiotensin-II và cũng phân hủy bradykinin thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính.



Irbesartan không cần phải qua chuyển hóa chất hoạt động để có tác động này.

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu thiazid. Cơ chế hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazid không được biết đầy đủ. Thiazid tác động trên cơ chế tái hấp thu điện giải tại ống thận, làm tăng trực tiếp sự bài tiết natri và clorua với số lượng xấp xỉ nhau. Tác động của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng bài tiết aldosteron kéo theo làm tăng mất kali và bicarbonat, làm giảm kali huyết thanh. Thông qua tác động chẹn hệ thống renin-angiotensin-aldosteron của irbesartan, việc sử dụng đồng thời irbesartan với hydrochlorothiazid có khuynh hướng bù trừ lại việc mất kali. Khi dùng hydrochlorothiazid, tác dụng lợi tiểu khởi phát trong vòng 2 giờ, tác động đạt mức cao nhất trong vòng 4 giờ và kéo dài tác dụng khoảng 6-12 giờ.

Việc phối hợp hydrochlorothiazid và irbesartan tạo ra việc giảm huyết áp với hiệu ứng cộng thêm trong khoảng liều điều trị của thuốc. Việc bổ sung 12,5 mg hydrochlorothiazid vào 300 mg irbesartan một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp đầy đủ khi dùng 300 mg irbesartan đơn độc cho kết quả hạ thêm huyết áp tâm trương 6,1 mmHg (sau 24 giờ dùng thuốc) so với nhóm đối chứng giả dược. Sự kết hợp của 300 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid dẫn đến giảm huyết áp tâm thu/ tâm trương lên đến 13,6/11,5 mm Hg so với giả dược.

Dữ liệu lâm sàng hạn chế (7 trong số 22 bệnh nhân) cho thấy bệnh nhân không được kiểm soát với liều kết hợp 300 mg/12,5 mg có thể đáp ứng khi tăng lên tới liều 300 mg/25 mg. Ở những bệnh nhân này, tác dụng hạ huyết áp tăng dần được ghi nhận với cả huyết áp tâm thu (HATT) và huyết áp tâm trương (HATTr) (lần lượt là 13,3 và 8,3 mmHg).

Liều một lần hàng ngày với 150 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid làm giảm huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình đối chứng với giả dược tại thời gian đáy (24 giờ sau khi dùng thuốc) là 12,9/6,9 mmHg ở bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Hiệu quả tối đa ở thời điểm 3-6 giờ. Khi được đánh giá bởi theo dõi huyết áp lưu động, việc kết hợp irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazid 12,5 mg dùng 1 lần/ngày cho thấy giảm huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình trong khoảng thời gian 24 giờ trừ giả dược là 15,8/10,0 mmHg. Khi đo bằng cách theo dõi huyết áp lưu động, tác dụng từ đáy đến đỉnh của irbesartan/hydrochlorothiazid là 100%. Hiệu ứng từ đáy đến đỉnh được đo tại phòng khám là 68% với irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg và 76% với irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/12,5 mg. Những hiệu ứng 24 giờ này đã được quan sát mà không làm giảm huyết áp quá mức ở mức cao nhất và phù hợp với việc hạ huyết áp an toàn và hiệu quả trong khoảng thời gian dùng thuốc mỗi ngày một lần.

Ở những bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi chỉ dùng 25 mg hydrochlorothiazid, việc bổ sung irbesartan giúp làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương so với giả dược trung bình là 11,1/7,2 mmHg.

Tác dụng làm hạ huyết áp của irbesartan khi kết hợp với hydrochlorothiazid là thấy rõ sau liều đầu tiên và thể hiện đáng kể trong 1-2 tuần, hiệu quả này đạt tối đa sau 6-8 tuần. Trong các nghiên cứu theo dõi dài hạn, hiệu quả của irbesartan/hydrochlorothiazid được duy trì trong hơn 1 năm. Mặc dù không có nghiên cứu cụ thể với irbesartan/hydrochlorothiazid, hiện tượng tăng huyết áp dội ngược không thấy xảy ra với irbesartan hoặc hydrochlorothiazid.

Hiệu quả của sự kết hợp irbesartan với hydrochlorothiazid đối với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong chưa được nghiên cứu. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị dài hạn với hydrochlorothiazid làm giảm nguy cơ tử vong và bệnh tật tim mạch.

Không có sự khác biệt trong đáp ứng với irbesartan/hydrochlorothiazid, bất kể tuổi tác hay giới tính. Như các loại thuốc khác ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin, bệnh nhân tăng huyết áp người da đen đáp ứng thấp hơn với irbesartan đơn trị liệu. Khi irbesartan được dùng đồng thời với hydrochlorothiazid liều thấp (ví dụ 12,5 mg mỗi ngày), đáp ứng hạ huyết áp ở bệnh nhân da đen tương tự như bệnh nhân không phải người da đen.

#### **Hiệu quả lâm sàng và an toàn**

Hiệu quả và an toàn của irbesartan/hydrochlorothiazid như liệu pháp ban đầu cho bệnh tăng huyết áp nặng (được định nghĩa là HATTr khi ngồi  $\geq$  110 mmHg) được đánh giá trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, song song, kéo dài 8 tuần. Tổng cộng có 697 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 vào nhóm irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg hoặc nhóm irbesartan 150 mg và được tăng liều một cách có hệ thống (trước khi đánh giá đáp ứng với liều thấp hơn) sau một tuần đến mức liều tương ứng là

3101  
C  
THU  
NA  
NH.

irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg hoặc irbesartan 300 mg.

Nghiên cứu tuyển bệnh 58% là nam giới. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 52,5 tuổi, 13% bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi và chỉ 2% bệnh nhân  $\geq 75$  tuổi. Mười hai phần trăm (12%) bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường, 34% bệnh nhân tăng lipid máu và tình trạng tim mạch thường gặp nhất là đau thắt ngực ổn định ở 3,5% những người tham gia.

Mục tiêu chính của nghiên cứu này là so sánh tỷ lệ bệnh nhân có HATTr khi ngồi được kiểm soát (HATTr khi ngồi  $< 90$  mmHg) vào tuần thứ 5 điều trị. Bốn mươi bảy phần trăm (47,2%) bệnh nhân sử dụng phối hợp thuốc đạt được đáy HATTr khi ngồi  $< 90$  mmHg so với 33,2% bệnh nhân dùng irbesartan ( $p = 0,0005$ ). Huyết áp ban đầu trung bình là khoảng 172/113 mmHg ở mỗi nhóm điều trị và mức giảm HATT /HATTr khi ngồi sau 5 tuần là 30,8/24,0 mmHg đối với irbesartan/hydrochlorothiazid và 21,1/19,3 mmHg đối với irbesartan ( $p < 0,0001$ ).

Các loại và tỷ lệ tác dụng phụ được báo cáo trên bệnh nhân được điều trị kết hợp tương tự như hồ sơ tác dụng bất lợi cho bệnh nhân đơn trị liệu. Trong thời gian điều trị 8 tuần, không có trường hợp ngắt nào được báo cáo ở cả hai nhóm điều trị. Có 0,6% và 0% bệnh nhân tụt huyết áp và 2,8% và 3,1% bệnh nhân bị chóng mặt do các phản ứng bất lợi được báo cáo tương ứng ở nhóm kết hợp và đơn trị liệu.

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

Hai thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên, có đối chứng (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) đã đánh giá việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) là nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc thêm aliskiren vào điều trị chuẩn bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này đã bị chấm dứt sớm do tăng nguy cơ kết cục bất lợi. Cả tử vong do tim mạch và đột quỵ thường gặp hơn về số lượng ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược, các tác dụng bất lợi và tác dụng bất lợi nghiêm trọng đáng chú ý (tăng kali huyết, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) đã được báo cáo thường gặp hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

#### Ung thư da không phải tế bào hắc tố (NMSC)

Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, mối liên quan tích lũy phụ thuộc vào liều lượng giữa hydrochlorothiazid (HCTZ) và NMSC đã được quan sát. Một nghiên cứu bao gồm 71.533 trường hợp ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và 8.629 trường hợp ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) tương ứng với 1.430.833 và 172.462 dân số đối chứng.

Sử dụng HCTZ liều cao (tích lũy  $\geq 50.000$  mg) có liên quan với tỷ lệ chênh đã điều chỉnh là 1,29 (khoảng tin cậy 95%: 1,23-1,35) đối với BCC và 3,98 (khoảng tin cậy 95%: 3,68-4,31) đối với SCC. Một tương quan đáp ứng liều tích lũy rõ ràng đã được quan sát đối với cả BCC và SCC. Một nghiên cứu khác cho thấy mối liên quan có thể có giữa ung thư môi (SCC) và phơi nhiễm với HCTZ: 633 trường hợp ung thư môi so với 63.067 dân số đối chứng, sử dụng chiến lược lấy mẫu rủi ro. Tương quan giữa liều tích lũy và đáp ứng được chứng minh với tỷ lệ chênh điều chỉnh 2,1 (khoảng tin cậy 95%: 1,7-2,6) tăng lên đến tỷ lệ chênh 3,9 (3,0-4,9) khi sử dụng liều cao ( $\sim 25.000$  mg) và tỷ lệ chênh 7,7 (5,7-10,5) cho mức liều tích lũy cao nhất ( $\sim 100.000$  mg) (xem “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

153-  
ÔNG  
TNI  
ĐN  
M3  
VUA

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Việc kết hợp hydrochlorothiazid và irbesartan không làm ảnh hưởng lên dược động học của cả hai thuốc.

### **Hấp thu**

Irbesartan và hydrochlorothiazid là những thuốc tác động qua đường uống và không đòi hỏi phải chuyển hóa để trở thành chất có hoạt tính. Khi dùng irbesartan/hydrochlorothiazid bằng đường uống, sinh khả dụng tuyệt đối lần lượt là 60-80% cho irbesartan và 50-80% cho hydrochlorothiazid. Thức ăn không làm ảnh hưởng đến sinh khả dụng của irbesartan/hydrochlorothiazid. Nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống đạt được trong 1,5-2 giờ với irbesartan và 1-2,5 giờ với hydrochlorothiazid.

### **Phân bố**

Tỷ lệ gắn kết của irbesartan với protein huyết tương là khoảng 96%, gắn kết không đáng kể với các thành phần tế bào máu. Thể tích phân bố của irbesartan là 53-93 lít. Hydrochlorothiazid gắn kết 68% với protein huyết tương và thể tích phân bố biểu kiến là 0,83-1,14 l/kg.

### **Tuyến tính/phi tuyến tính**

Trong phạm vi liều từ 10 đến 600 mg, irbesartan thể hiện dược động học tuyến tính và tỷ lệ với liều. Tỷ lệ hấp thu qua đường uống tăng ít hơn với liều vượt quá 600 mg, cơ chế của hiện tượng này là không rõ. Độ thanh thải khỏi cơ thể và độ thanh thải qua thận lần lượt là 157-176 và 3,0-3,5 ml/phút. Thời gian bán hủy pha cuối của irbesartan là 11-15 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3 ngày sau khi bắt đầu điều trị theo phác đồ uống một lần mỗi ngày. Sự tích lũy hạn chế của irbesartan (< 20%) được quan sát thấy trong huyết tương khi lặp lại liều dùng một lần mỗi ngày. Trong một nghiên cứu, nồng độ irbesartan trong huyết tương cao hơn một chút đã được quan sát thấy ở bệnh nhân nữ tăng huyết áp. Tuy nhiên, không có khác biệt về thời gian bán hủy và tích lũy irbesartan. Do đó không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân nữ. Giá trị AUC và C<sub>max</sub> của irbesartan cũng có phần lớn hơn ở những người cao tuổi (≥ 65 tuổi) so với những người trẻ tuổi (18-40 tuổi). Tuy nhiên thời gian bán hủy pha cuối không thay đổi đáng kể, do đó không cần thiết phải chỉnh liều ở người cao tuổi. Thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương của hydrochlorothiazid trong khoảng 5-15 giờ.

### **Chuyển hóa**

Khi dùng irbesartan có đánh dấu <sup>14</sup>C bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, 80-85% chất phóng xạ lưu hành trong huyết tương là dưới dạng irbesartan không thay đổi. Irbesartan được chuyển hóa bởi gan qua liên hợp glucuronid và oxy hóa. Chất chuyển hóa tuần hoàn chính là irbesartan glucuronid (khoảng 6%). Nghiên cứu *in vitro* cho thấy irbesartan được oxy hóa chủ yếu bởi cytochrom P<sub>450</sub> enzym CYP2C9, isoenzym CYP3A4 có tác dụng không đáng kể.

### **Thải trừ**

Irbesartan và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua cả đường mật và thận. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan có đánh dấu <sup>14</sup>C, có khoảng 20% lượng phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và phần còn lại trong phân. Dưới 2% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu là irbesartan dạng không đổi. Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa nhưng nhanh chóng bị thải trừ bởi thận. Có ít nhất 61% liều uống vào được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Hydrochlorothiazid qua được nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu não và còn được bài tiết vào sữa mẹ.

### **Suy thận**

Ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc những bệnh nhân đang thẩm tách máu, các thông số dược động học của irbesartan không bị thay đổi đáng kể. Irbesartan không bị thẩm tách máu loại trừ. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút, thời gian bán hủy của hydrochlorothiazid được ghi nhận tăng đến 21 giờ.

### **Suy gan**

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

## **DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

### **Irbesartan/hydrochlorothiazid**

Độc tính tiềm tàng của phối hợp irbesartan/hydrochlorothiazid sau khi uống được đánh giá trên chuột và khỉ trong các nghiên cứu kéo dài đến 6 tháng. Không quan sát thấy độc tính có ý nghĩa với việc điều trị ở người.

Những thay đổi sau đây, được quan sát thấy ở chuột và khỉ sử dụng phối hợp irbesartan/hydrochlorothiazid với liều 10/10 và 90/90 mg/kg/ngày, cũng được ghi nhận với một trong hai sản phẩm thuốc khi dùng đơn độc và/hoặc là thứ phát của tình trạng giảm huyết áp (không quan sát thấy tương tác độc tính đáng kể):

- Những thay đổi ở thận, đặc trưng bởi sự tăng nhẹ urê và creatinin huyết thanh, và tăng sản/phi đại của bộ máy cạnh cầu thận, là hậu quả trực tiếp của sự tương tác của irbesartan với hệ thống renin-angiotensin.

- Giảm nhẹ các thông số hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit).

- Đổi màu dạ dày, loét và hoại tử ở niêm mạc dạ dày đã được quan sát thấy ở một số con chuột trong một nghiên cứu độc tính kéo dài 6 tháng với irbesartan 90 mg/kg/ngày, hydrochlorothiazid 90 mg/kg/ngày và irbesartan/hydrochlorothiazid 10/10 mg/kg/ngày. Những tổn thương này không được quan sát thấy ở khỉ.

- Giảm kali huyết thanh do hydrochlorothiazid và tình trạng này được ngăn ngừa một phần khi hydrochlorothiazid được dùng phối hợp với irbesartan.

Hầu hết các tác dụng nêu trên dường như là do hoạt tính dược lý của irbesartan (phong tỏa sự ức chế giải phóng renin gây ra bởi angiotensin-II, kích thích các tế bào sản xuất ra renin) và cũng xảy ra với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Những phát hiện này dường như không liên quan đến việc sử dụng liều điều trị của irbesartan/hydrochlorothiazid ở người.

Không quan sát thấy tác động gây quái thai ở chuột cống sử dụng phối hợp irbesartan và hydrochlorothiazid ở liều tạo ra độc tính trên chuột mẹ. Ảnh hưởng của phối hợp irbesartan/hydrochlorothiazid đối với khả năng sinh sản chưa được đánh giá trong nghiên cứu trên động vật, vì không có bằng chứng về tác dụng bất lợi trên khả năng sinh sản ở động vật hoặc ở người với irbesartan hoặc hydrochlorothiazid khi sử dụng đơn độc. Tuy nhiên, một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II khác đã ảnh hưởng đến các thông số sinh sản ở các nghiên cứu trên động vật khi sử dụng đơn độc. Những phát hiện này cũng được quan sát thấy ở liều thấp hơn của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II này khi dùng phối hợp với hydrochlorothiazid.

Không có bằng chứng về khả năng gây đột biến hoặc tạo clastogenic của phối hợp irbesartan/hydrochlorothiazid. Khả năng gây ung thư của irbesartan và hydrochlorothiazid trong phối hợp chưa được đánh giá trong các nghiên cứu trên động vật.

### ***Irbesartan***

Không có bằng chứng về độc tính gây bất thường toàn thân hoặc độc tính trên cơ quan đích ở liều phù hợp trên lâm sàng. Trong các nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng, liều cao irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/ngày ở chuột và  $\geq 100$  mg/kg/ngày ở khỉ) đã làm giảm các thông số tế bào hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit). Ở liều rất cao ( $\geq 500$  mg/kg/ngày) những thay đổi thoái hóa ở thận (chẳng hạn như viêm thận kẽ, giãn ống thận, kiềm hóa do ống thận, tăng nồng độ urê và creatinin huyết tương) gây ra bởi irbesartan ở chuột và khỉ và được coi là thứ phát do tác dụng hạ huyết áp của thuốc dẫn đến giảm tưới máu thận. Hơn nữa, irbesartan gây ra tăng sản/phi đại tế bào cạnh cầu thận (trên chuột ở liều  $\geq 90$  mg/kg/ngày, trên khỉ ở liều  $\geq 10$  mg/kg/ngày). Tất cả những thay đổi này được coi là do tác dụng dược lý của irbesartan gây ra. Với liều điều trị của irbesartan ở người, sự tăng sản/phi đại tế bào cạnh cầu thận dường như không có ý nghĩa lâm sàng.

Không có bằng chứng về khả năng gây đột biến, tạo clastogenic hoặc gây ung thư.

Khả năng sinh sản và năng suất sinh sản không bị ảnh hưởng trong các nghiên cứu trên chuột cống đực và cái ngay cả ở liều uống của irbesartan gây ra độc tính ở thế hệ cha mẹ (từ 50 đến 650 mg/kg/ngày), bao gồm cả tỷ lệ tử vong ở liều cao nhất. Không quan sát thấy ảnh hưởng đáng kể đến số lượng hoàng thể, mô cấy hoặc bào thai sống. Irbesartan không ảnh hưởng đến khả năng tồn tại, phát triển hoặc sinh sản của thế hệ con. Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng irbesartan được đánh dấu phóng xạ được phát hiện ở bào thai chuột và thỏ. Irbesartan được bài tiết qua sữa của chuột đang cho con bú.

Các nghiên cứu trên động vật với irbesartan cho thấy độc tính thoáng qua (tăng tạo khoang ở vùng bề thận, ứ nước niệu quản hoặc phù dưới da) ở bào thai chuột, đã hồi phục sau khi sinh. Ở thỏ, sảy thai hoặc sinh non có thể dẫn đến tử vong đã được ghi nhận ở liều gây độc tính ở thỏ mẹ, bao gồm cả tử vong. Không quan sát thấy tác động gây quái thai ở chuột hoặc thỏ.

Y  
C  
MA  
NG  
TP.V

**Hydrochlorothiazid**

Mặc dù đã tìm thấy bằng chứng không rõ ràng về độc tính gen hoặc tác động gây ung thư trong một số mô hình thí nghiệm, dữ liệu mở rộng trên người của hydrochlorothiazid đã không cho thấy mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc và sự gia tăng khối u.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 4 vỉ x 7 viên.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì gốc tránh ẩm.

Hạn dùng: 60 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Nhà sản xuất.

**TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

*Sản xuất tại Slovenia bởi:*

**KRKA, D.D., NOVO MESTO**

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.



**GIÁM ĐỐC**  
*Lê Thiết Cường*

