



## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R<sub>x</sub> Thuốc kê đơn

VIÊN NÉN BAO PHIM

# IRBECOR PLUS 150MG/12.5MG

Irbesartan 150 mg

Hydroclorothiazid 12,5 mg

- *Thuốc này chỉ dùng theo đơn của thầy thuốc.*
- *Để ngoài tầm tay trẻ em.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
- *Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc*
- *Không được dùng quá liều chỉ định*

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Irbesartan..... 150 mg

Hydroclorothiazid..... 12,5 mg

*Tá dược:* Hydroxypropyl Methylcellulose (Methocel E15LV), Natri Croscarmellose (Ac-Di-Sol), Avicel PH 102 (Microcrystallin cellulose), Crospovidon (Kollidon CL), Colloidal Silicon Dioxide (Aerosil 200), Magiê stearat, Opadry II Orange 85F230002.

### DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.

Kết hợp các liều cố định này được chỉ định dùng cho những bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng bởi từng đơn chất irbesartan hoặc hydroclorothiazid.

### CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Irbecor Plus có thể được dùng 1 lần duy nhất trong ngày, uống kèm với thức ăn hoặc không, dùng cho những bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng bởi từng đơn chất irbesartan hoặc hydroclorothiazid.

Điều chỉnh liều tùy thuộc vào từng thành phần riêng lẻ (irbesartan và hydroclorothiazid). Về mặt lâm sàng việc chuyển đổi trực tiếp từ đơn liệu pháp sang chế phẩm có thành phần phối hợp cố định có thể dùng trong những trường hợp sau:

- Irbecor Plus 150/12,5 mg có thể được dùng cho những bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng bởi từng đơn chất hydroclorothiazid hoặc irbesartan 150 mg.



- Irbecor Plus 300/12,5 mg có thể được dùng cho những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp bởi irbesartan 300 mg hoặc Irbecor Plus 150/12,5 mg.

Khi cần, Irbecor Plus có thể được dùng chung với một thuốc trị tăng huyết áp khác.

**Suy thận:** do trong thành phần có hydrochlorothiazid, Irbecor Plus không được khuyến dùng cho những bệnh nhân suy chức năng thận trầm trọng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Ở những bệnh nhân này nên dùng thuốc lợi tiểu quai hơn là thiazide. Không cần phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy thận có độ thanh thải creatinin của thận > 30 ml/phút.

**Tiết giảm thể tích nội mạch:** trước khi dùng Irbecor Plus cần điều chỉnh việc giảm thể tích và/hoặc giảm Natri nội mạch.

**Suy gan:** Irbecor Plus không được chỉ định dùng cho những bệnh nhân bị suy gan trầm trọng. Thiazid nên được dùng thận trọng đối với những bệnh nhân suy chức năng gan. Không cần phải điều chỉnh liều Irbecor Plus ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ và trung bình.

**Người già:** Không cần phải điều chỉnh liều Irbecor Plus ở những bệnh nhân già.

**Trẻ em:** tính hiệu quả và an toàn của Irbecor Plus chưa được xác nhận ở trẻ em (< 18 tuổi).

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với bất cứ thành phần của thuốc.

Có thai ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Cho con bú.

Quá mẫn cảm với các hoạt chất chính, với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm, hoặc với dẫn chất của sulfonamid (hydrochlorothiazid là một dẫn chất của sulfonamid).

Trẻ em < 18 tuổi (do chưa có dữ liệu hiệu quả và an toàn).

Các chống chỉ định sau đây liên quan đến hydrochlorothiazid:

- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
- Hạ kali huyết trở, tăng canxi huyết.
- Suy gan nặng, xơ gan tắc mật và ứ mật.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

**Bệnh nhân bị giảm thể tích máu - hạ huyết áp:** Irbecor Plus rất hiếm khi gây ra triệu chứng hạ huyết áp đối với bệnh nhân tăng huyết áp không có yếu tố nguy cơ gây hạ huyết áp khác. Hạ huyết áp triệu chứng có thể xuất hiện ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc giảm Natri do dùng liều pháp lợi tiểu mạnh, ăn kiêng hạn chế muối, tiêu chảy hoặc ói mửa. Những trường hợp như vậy cần điều chỉnh trước khi bắt đầu trị liệu với Irbecor

Plus

**Hẹp động mạch thận - tăng huyết áp do động mạch thận:** gia tăng nguy cơ tụt huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch của một thận chức năng khi điều trị với ức chế men chuyển hoặc đối kháng thụ thể angiotensin-II. Mặc dù không có tài liệu dẫn chứng, những tác động tương tự như vậy nên được tiên liệu trước khi dùng Irbecor Plus .

**Suy thận và ghép thận:** khi dùng Irbecor Plus cho những bệnh nhân suy thận, cần giám sát định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric trong huyết thanh. Chưa có kinh nghiệm nào liên quan đến việc dùng Irbecor Plus cho những bệnh nhân mới ghép thận. Không nên dùng Irbecor Plus cho những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải < 30 ml/phút). Tăng urê huyết do thuốc lợi tiểu thiazide 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 và trung bình (độ thanh thải creatinin > 30 ml/phút nhưng < 60 ml/phút) sự kết hợp liều cố định này nên được dùng với sự thận trọng.

**Suy gan:** các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, bởi vì những sự thay đổi nhỏ của cân bằng nước và điện giải có thể nhanh chóng dẫn đến hôn mê gan. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng nào về việc dùng Irbecor Plus với những bệnh nhân suy gan.

**Chứng hẹp van 2 lá và hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim tắc nghẽn phì đại:** như với các tác nhân gây giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng đối với những bệnh nhân bị chứng hẹp van 2 lá hoặc hẹp van động mạch chủ, hoặc bị bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

**Tăng aldosteron nguyên phát:** nhìn chung những bệnh nhân tăng aldosteron nguyên phát sẽ không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp có tác động ức chế hoạt động hệ thống renin-angiotensin. Do đó, không nên dùng Irbecor Plus .

**Tác dụng chuyển hoá và nội tiết:** trị liệu với thiazide có thể làm suy giảm sự dung nạp glucose. Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường cần điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc hạ đường huyết dùng đường uống. Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể lộ rõ trong thời gian trị liệu với thiazide.

Gia tăng nồng độ cholesterol và triglyceride có liên quan với việc trị liệu bằng thuốc lợi tiểu thiazide; tuy nhiên với liều 12,5mg chứa trong Irbecor Plus là liều tối thiểu hoặc không gây tác động này.

Chứng tăng acid uric máu có thể xuất hiện hoặc bệnh gút có thể trầm trọng hơn ở một số bệnh nhân dùng thiazide.

**Sự mất cân bằng chất điện giải:** như bất kỳ bệnh nhân nào dùng thuốc lợi tiểu, cần tiến hành theo dõi định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh ở những khoảng thời gian thích hợp.

Các thiazide, bao gồm Hydrochlorothiazid, có thể gây thay đổi hoặc gây mất cân bằng điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết, nhiễm kiềm hạ clorua huyết). Các dấu hiệu báo trước của sự mất cân bằng nước và điện giải là khô miệng, khát nước, suy nhược, hôn mê, ngủ gà, bồn chồn, đau cơ hoặc vọp bẻ, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, tim đập nhanh, và xáo trộn dạ dày-ruột như buồn nôn hoặc nôn mửa. Mặc dù hạ kali huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc lợi tiểu thiazide, khi điều trị đồng thời với irbesartan có thể làm giảm bớt việc hạ kali huyết do thuốc lợi tiểu gây nên. Nguy cơ hạ kali huyết là rất lớn đối với những bệnh nhân xơ gan, những bệnh nhân đang trong giai đoạn tiểu nhiều, những bệnh nhân ăn uống thiếu chất điện giải 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 Irbecor Plus, nhất là bệnh nhân suy thận và/hoặc suy tim, và đái tháo đường.

Theo dõi đầy đủ kali huyết thanh ở bệnh nhân có nguy cơ. Thuốc lợi tiểu giữ kali, chất thay thế bổ sung kali hoặc muối chứa kali nên thận trọng khi dùng chung với Irbecor Plus.

Không có bằng chứng rằng irbesartan làm giảm hoặc ngăn ngừa việc giảm natri huyết do thuốc lợi tiểu gây ra. Sự thiếu hụt clorua nói chung nhẹ và không đòi hỏi phải điều trị. Các thiazide có thể làm suy giảm sự bài tiết canxi niệu và làm tăng nhẹ canxi huyết thanh không ảnh hưởng các rối loạn chuyển hóa canxi. Tăng canxi huyết nặng có thể là dấu hiệu của cường tuyến phó giáp tiềm ẩn. Nên ngưng dùng các thiazide trước khi tiến hành các xét nghiệm về chức năng tuyến phó giáp.

Thiazide còn làm tăng bài tiết magnesium qua nước tiểu, đưa đến hạ magnesium máu.

#### **Thử nghiệm anti-doping (chống chất kích thích):**

Hydrochlorothiazid chứa trong thuốc này có thể làm cho các kết quả thử nghiệm chống chất kích thích dương tính.

**Nói chung:** 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 như các bệnh nhân suy tim sung huyết trầm trọng hoặc bệnh thận, bao gồm cả hẹp động mạch thận), điều trị với chất ức chế men chuyển hoặc đối kháng thụ thể angiotensin-II là chất có ảnh hưởng đến hệ thống này có thể gây ra hạ huyết áp cấp tính, tăng urê huyết, thiếu niệu, hoặc hiếm khi suy thận cấp. Như với bất kỳ thuốc điều trị tăng huyết áp nào, sự giảm huyết áp quá mức đối với bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Phản ứng dị ứng với Hydrochlorothiazid có thể xuất hiện ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng với thuốc hoặc hen phế quản, nhưng thường có khuynh hướng xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử như vậy.

Sự bộc phát hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ toàn thân được ghi nhận đối với bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu thiazid.

Chống chỉ định dùng Irbecor Plus trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

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

### *Thời kỳ mang thai:*

Thiazid qua được hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu dây rốn. Nó có thể là nguyên nhân gây giảm sự tưới máu qua nhau thai, rối loạn chất điện giải thai nhi và có thể có các phản ứng khác như đã từng xuất hiện ở người trưởng thành. Trường hợp giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh, hoặc thai nhi hoặc trẻ vàng da sơ sinh đã được báo cáo là do người mẹ điều trị với thiazide. Do Irbecor Plus có chứa hydrochlorothiazid, thuốc không được khuyến dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Bệnh nhân cần được chuyển hướng điều trị thích hợp trước khi dự định có thai.

Trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ, các thuốc tác động trực tiếp trên hệ thống renin-angiotensin-aldosteron có thể là nguyên nhân gây suy thận thai nhi hoặc trẻ sơ sinh, giảm sản sọ não thai nhi và ngay cả chết thai nhi, do đó chống chỉ định dùng Irbecor Plus trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ. Nếu phát hiện có thai trong thời gian điều trị, nên ngưng dùng Irbecor Plus càng sớm càng tốt, cần kiểm tra sọ não và chức năng thận bằng siêu âm kỹ nếu, do sơ ý, đã điều trị thời gian dài.

### *Thời kỳ cho con bú:*

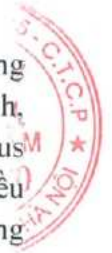
Do các tác dụng độc hại có khả năng xảy ra đối với trẻ bú sữa mẹ, chống chỉ định dùng Irbecor Plus trong thời gian cho con bú. Chưa rõ irbesartan có bài tiết qua sữa người không. Nó được bài tiết qua sữa chuột cống đang cho con bú. Thiazid xuất hiện trong sữa người và có thể hạn chế sự tiết sữa.

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

Tác động của Irbecor Plus đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc thì không được nghiên cứu, nhưng dựa trên các tính chất dược lực học, Irbecor Plus được xem như không ảnh hưởng đến khả năng này. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần chú ý là tình trạng choáng mặt hoặc mệt mỏi có thể xảy ra trong thời gian điều trị tăng huyết áp.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

**Các thuốc trị tăng huyết áp khác:** hiệu quả trị tăng huyết áp của Irbecor Plus có thể tăng thêm khi dùng kèm 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 canxi và chẹn beta-adrenergic. Điều trị với thuốc lợi tiểu liều cao trước có thể dẫn đến sự mất dịch nhiều và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với irbesartan có hoặc không có kèm thuốc lợi tiểu thiazide trừ khi sự mất dịch nhiều đã được điều chỉnh.



**Lithium:** sự tăng có hồi phục của nồng độ lithium huyết thanh và độc tính đã được báo cáo trong thời gian sử dụng lithium cùng với chất ức chế men chuyển. Ngoài ra độ thanh thải thận của lithium bị giảm bớt bởi thiazide do đó nguy cơ độc tính của lithium có thể tăng thêm với Irbecor Plus. Nên thận trọng khi dùng chung Lithium và Irbecor Plus và theo dõi cẩn thận nồng độ lithium 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 có khả năng xảy ra khi dùng phối hợp các thuốc khác gây mất kali và hạ kali huyết (ví dụ như thuốc lợi tiểu bài tiết kali niệu, thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolon, natri penicillin G, các dẫn chất của acid salicylic). Ngược lại, dựa trên kinh nghiệm của việc dùng các thuốc khác làm giảm hệ thống renin-angiotensin, dùng chung 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.

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 chung Irbecor Plus với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh (như các glycoside digitalis, thuốc chống loạn nhịp).

**Các thông tin khác về tương tác của irbesartan:** dược động học của digoxin không thay đổi khi dùng kết hợp với 150mg irbesartan đối với những người đàn ông tình nguyện khỏe mạnh. Dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng khi dùng kết hợp với hydrochlorothiazid. Irbesartan được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP2C9 và ở mức độ ít hơn bởi glucurono hoá. Ức chế con đường chuyển hoá qua men glucuronyl transferase không chắc gây ra các tương tác đáng kể trên lâm sàng. *In vitro*, các tương tác được quan sát giữa irbesartan và warfarin, tolbutamide (tác chất CYP2C9) và nifedipine (chất ức chế CYP2C9). Tuy nhiên, khi dùng chung irbesartan với warfarin không thấy tương tác đáng kể về dược động học hoặc dược lực học quan sát ở những người đàn ông tình nguyện khỏe mạnh. Dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng khi dùng chung với nifedipine. Tác động của những chất cũng tương tác trên CYP2C9 như rifampicin trên dược động học của irbesartan không đánh giá được. Dựa trên các dữ liệu *in vitro*, không có tương tác nào xảy ra với các thuốc có sự chuyển hoá lệ thuộc vào cytochrome P450 isoenzyme CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4.

**Các thông tin khác về tương tác của hydrochlorothiazid:** khi dùng đồng thời, các thuốc sau đây có thể tương tác với các thuốc lợi tiểu thiazide:

*Còn, các barbiturat, các narcotic:* có thể xảy ra hạ huyết áp thể đứng;

*Các thuốc trị đái tháo đường (các thuốc uống và insulin):* có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc trị đái tháo đường;

*Các nhựa Cholestyramine và Colestipol resins:* sự hấp thu hydrochlorothiazid kém đi khi có sự hiện diện của các nhựa trao đổi anion;

11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

*Các corticosteroid, ACTH:* mất chất điện giải, đặc biệt làm gia tăng hạ kali huyết;

*Các glycoside digitalis:* thiazide gây ra hạ kali huyết hoặc hạ magnesium huyết làm tăng tác động loạn nhịp tim gây ra bởi digitalis;

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

*Các amin tăng huyết áp (như noradrenaline):* tác động của các amin tăng huyết áp có thể bị giảm đi, nhưng không đủ để loại trừ việc sử dụng chúng;

*Các thuốc giãn cơ vân không khử cực (như tubocurarine):* 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 sulfipyrazone. Dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu thiazide có thể tăng tỷ lệ dị ứng với allopurinol.

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

*Các tương tác khác:* Thiazide làm gia tăng tác động tăng đường huyết của các chất chẹn beta và diazoxide. Các chất kháng tiết cholin (như atropin, beperiden) có thể làm tăng tính khả dụng sinh học của các thuốc lợi tiểu loại thiazide do làm giảm nhu động dạ dày ruột và tốc độ làm trống dạ dày. Các thiazide có thể làm tăng nguy cơ của các tác dụng phụ gây ra bởi amantadin. Thiazide có thể làm giảm bài tiết qua thận các thuốc có độc tính trên tế bào (như cyclophosphamide, methotrexate) và làm tăng ức chế tủy sống.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn do Irbecor Plus gây ra nói chung là nhẹ và thoáng qua. Trong những thử nghiệm so sánh với giả dược, việc ngưng sử dụng thuốc do bất kỳ tác dụng phụ trên lâm sàng hay xét nghiệm nào thường ít xảy ra đối với các bệnh nhân trị liệu với phối hợp irbesartan và hydrochlorothiazid hơn là các bệnh nhân dùng giả dược. Tỷ lệ mắc phải các tác dụng phụ không liên quan đến giới tính, tuổi tác, chủng tộc, hoặc liều lượng. Các triệu chứng bất lợi trong lâm sàng, có thể hoặc có liên quan, hoặc không rõ mối liên quan với trị liệu, xảy ra 1% hoặc hơn đối với các bệnh nhân điều trị tăng huyết áp với các liều lượng khác nhau (từ 37,5 mg/6,25 mg đến 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorothiazid) cùng với các thử nghiệm cho dùng giả dược được biểu thị trong bảng sau:

Tác dụng phụ	% bệnh nhân	
	Irbesartan/HCTZ n = 898	Già được n = 236
Nhức đầu	6,6	10,2
Chóng mặt	5,6	3,8
Mệt mỏi	4,9*	1,7
Buồn nôn/ nôn	1,8	0,0
Tiểu tiện bất thường	1,4	0,8

\* Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm điều trị với irbesartan/HCTZ và giả dược.

Các triệu chứng lâm sàng khác có thể hoặc hầu như có liên quan, hoặc có mối liên quan không chắc chắn với trị liệu xảy ra với tỷ lệ từ 0,5% đến < 1% và tỷ lệ này tăng không đáng kể ở các bệnh nhân dùng irbesartan/ hydrochlorothiazid so với bệnh nhân dùng giả dược, bao gồm: phù, rối loạn chức năng tình dục, tiêu chảy, chóng mặt (thể đứng), đờ bưng, thay đổi ham muốn tình dục, tim đập nhanh, phù tứ chi. Không có triệu chứng nào trong các triệu chứng trên có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh nhân điều trị với irbesartan /HCTZ và giả dược.

Rất hiếm các trường hợp, bệnh nhân điều trị với irbesartan /hydrochlorothiazid bị thay đổi các thông số xét nghiệm khi điều trị bằng thiazide (tăng BUN, creatinine và creatinine kinase, giảm natri và kali huyết thanh). Các thay đổi này rất hiếm khi có ý nghĩa lâm sàng.

*Kinh nghiệm sau khi tiếp thị thuốc ra thị trường:* như các thuốc kháng thụ thể angiotensin-II khác, rất ít trường hợp dị ứng thuốc (như phát ban, nổi mề đay, phù mạch) được báo cáo. Trong quá trình theo dõi hậu chiêu thị các phản ứng sau đây cũng được báo cáo là rất hiếm gặp khi dùng irbesartan/ hydrochlorothiazid: suy nhược, tiêu chảy, chóng mặt, khó tiêu, nhức đầu, tăng kali máu, đau cơ, buồn nôn, tim đập nhanh, bất thường chức năng gan, bao gồm cả viêm gan, và chức năng thận suy giảm bao gồm cả các trường hợp suy thận riêng biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ.

**Thông tin thêm về từng thành phần riêng lẻ:** các tác dụng không mong muốn khác đã được báo cáo trước đây với từng thành phần riêng lẻ của thuốc có khả năng là các tác dụng không mong muốn của Irbecor Plus , cho dù chúng không được theo dõi về mặt lâm sàng.

*Irbesartan:* các tác dụng phụ (bất kể có liên quan đến thuốc) xảy ra với tỷ lệ giống nhau đối với cả bệnh nhân dùng giả dược và irbesartan, ngoại trừ đau đầu, chấn thương cơ xương, và đờ bưng mặt. Đau đầu thường xảy ra đáng kể hơn trong nhóm dùng giả dược. Chấn thương cơ xương ở các dạng khác và các nguyên nhân xảy ra với tỷ lệ cao trong

nhóm dùng irbesartan; tất cả các báo cáo về chấn thương cơ xương được xem không liên quan đến irbesartan bởi các nghiên cứu viên. Đờ bưng mặt xảy ra ở 0,6% bệnh nhân dùng irbesartan và không có ở bệnh nhân dùng giả dược. Tình trạng đờ bưng mặt không liên quan đến liều lượng, không đi kèm với các triệu chứng lâm sàng khác, và không xác định rõ có liên quan với điều trị bằng irbesartan.

Các tác dụng phụ sau đây, không kể có quy cho điều trị hoặc không, đã được báo cáo là xuất hiện với tần số > 1% trong các thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu với irbesartan và không có khác biệt đáng kể so với giả dược: nhiễm trùng hô hấp, đau cơ xương/ đau cơ, ho, đau ngực, rối loạn tiêu hoá/ ợ nóng, đau bụng, phát ban, lo âu/ bồn chồn. Không có những thay đổi có ý nghĩa về phương diện lâm sàng của các thông số xét nghiệm trong phòng thí nghiệm ở các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát. Mặc dù tăng đáng kể creatine kinase huyết tương xảy ra thường xuyên hơn ở những người điều trị với irbesartan (1,7% so với 0,7% ở người dùng giả dược), không có sự tăng nào được xếp vào loại trầm trọng, phải ngưng dùng thuốc, hoặc được kết hợp với các trường hợp về cơ xương có thể nhận biết trong lâm sàng.

*Hydrochlorothiazid*: các tác dụng phụ (bất kể có liên quan đến thuốc) được báo cáo khi chỉ dùng hydrochlorothiazid bao gồm: chóng mặt, mất ngon miệng, kích thích dạ dày, tiêu chảy, táo bón, vàng da (vàng da ú mật trong gan), viêm tụy, viêm tuyến nước bọt, chứng nhìn vàng, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính/ mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, suy tủy xương, nhạy cảm ánh sáng, sốt, phát ban, phản ứng giống lupút ban đỏ, tái kích hoạt lupút ban đỏ, mề đay, viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch ngoài da), phản ứng phản vệ, hoại tử biểu bì độc tính, suy hô hấp (bao gồm viêm phổi, phù phổi), tăng đường huyết, glucoza niệu, tăng acid uric huyết, mất cân bằng điện giải (bao gồm giảm natri huyết và giảm kali huyết), tăng cholesterol và triglycerid, rối loạn chức năng thận, viêm thận mô kẽ, co rút cơ, suy nhược, bồn chồn, thị lực bị mờ nhất thời, đau đầu nhẹ, hạ huyết áp tư thế, chóng mặt, loạn cảm giác, loạn nhịp tim, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

***Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.***

## **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Không có thông tin cụ thể về điều trị khi sử dụng quá liều Irbecor Plus . Bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ, và nên điều trị triệu chứng và nâng đỡ. Việc xử lý phụ thuộc vào thời gian từ lúc uống vào và sự trầm trọng của các triệu chứng. Đề nghị xử trí bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt có thể được sử dụng trong điều trị quá liều. 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. Những biểu hiện có thể được nghĩ là do quá liều irbesartan là hạ huyết áp và tim đập nhanh; nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra.



Quá liều hydrochlorothiazid biểu hiện bằng mất chất điện giải (giảm kali huyết, giảm clorua huyết, giảm natri huyết) và sự mất nước do sự bài niệu quá mức. Các dấu hiệu và triệu chứng thường gặp nhất của quá liều là buồn nôn và ngủ gà. Hạ kali huyết có thể dẫn đến co rút cơ và/hoặc làm nặng hơn loạn nhịp tim nếu kết hợp với việc dùng các glycoside digitalis hoặc các thuốc chống loạn nhịp nào đó.

Irbesartan không loại trừ bởi sự thâm tách máu. Mức độ loại trừ hydrochlorothiazid bởi sự thâm tách máu thì không rõ.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Irbecor Plus là kết hợp của một đối kháng thụ thể angiotensin-II, irbesartan, và thuốc lợi tiểu họ thiazide là hydrochlorothiazid. Sự kết hợp của các thành phần này tạo ra hiệu quả chống tăng huyết áp, làm giảm huyết áp ở một mức độ tốt hơn so với khi dùng riêng lẻ từng thành phần.

Irbesartan là một thuốc dùng đường uống có tác dụng đối kháng chọn lọc trên thụ thể angiotensin-II (phân nhóm AT<sub>1</sub>). Điều này sẽ giúp chặn như mong muốn toàn bộ tác động của angiotensin-II qua trung gian thụ thể AT<sub>1</sub> bất kể nguồn gốc hoặc đường tổng hợp của angiotensin-II. Đối kháng chọn lọc thụ thể của angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) làm tăng renin huyết tương và nồng độ angiotensin-II, làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Nồng độ kalium trong huyết thanh không bị ảnh hưởng một cách có ý nghĩa bởi Irbesartan với liều khuyến cáo trên những bệnh nhân không có nguy cơ mất cân bằng điện giải. Irbesartan không ức chế men chuyển (kinase-II) là men tạo ra angiotensin-II và là men tác động lên sự thoái giáng của bradykin thành các chất chuyển hóa bất hoạt. Irbesartan không cần phải chuyển thành các chất chuyển hóa để có tác động này.

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu họ thiazid. Cơ chế chống tăng huyết áp của nhóm lợi tiểu thiazide không được biết rõ. Thiazid tác động trên cơ chế tái hấp thu điện giải tại ống thận, làm tăng trực tiếp sự thải trừ của sodium và clo với số lượng gần tương đương 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 kalium và bicarbonat, làm giảm kalium huyết tương. Thông qua tác động chặn hệ thống renin-angiotensin-aldosteron của irbesartan mà có lẽ sẽ giúp khắc phục việc mất kalium khi dùng kết hợp với hydrochlorothiazid. Khi dùng hydrochlorothiazid, tác dụng lợi tiểu khởi phát trong vòng 2 giờ, và tác động đạt mức cao nhất trong vòng 4 giờ và kéo dài gần 6-12 giờ.

Việc kết hợp hydrochlorothiazid và Irbesartan tạo ra việc giảm huyết áp với hiệu ứng cộng thông qua các mức liều điều trị của chúng. Kết hợp 12,5 mg hydrochlorothiazid với 300 mg Irbesartan một lần/ngày trên những bệnh nhân không được kiểm soát tốt huyết áp khi dùng Irbesartan 300 mg một mình làm giảm huyết áp tâm trương đáy (24 giờ sau dùng thuốc) so với giả dược là 6,1mmHg. Kết hợp 300 mg Irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid làm giảm toàn bộ huyết áp tâm thu/tâm trương đến 13,6/11,5 mmHg so với giả dược.

Dùng liều duy nhất trong ngày 150 mg Irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid làm giảm huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình đáy (24 giờ sau dùng thuốc) là 12,9/6,9 mmHg ở những bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Hiệu quả này đạt đỉnh trong 3-6 giờ. Khi đánh giá hiệu quả thông qua việc theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ, việc kết hợp Irbesartan 150 mg và 12,5 mg hydrochlorothiazid dùng một lần/ngày làm giảm hằng định huyết áp suốt 24 giờ với việc giảm huyết áp tâm thu/tâm trương 24 giờ so với giả dược là 15,8/10,0 mmHg. Khi đo huyết áp liên tục ngoại trú thì tỷ lệ đáy/đỉnh của Irbesartan/Hydrochlorothiazid 150/12,5 mg là 100%. Tỷ lệ đáy/đỉnh khi đo huyết áp ở cánh tay tại phòng khám là 68% với Irbesartan/Hydrochlorothiazid 150/12,5mg và 76% với Irbesartan/Hydrochlorothiazid 300/12,5mg. Người ta nhận thấy tác động lên huyết áp 24 giờ này không kèm với hiện tượng hạ huyết áp quá mức ở mức đỉnh và hằng định về mức an toàn và hiệu quả hạ huyết áp khi dùng liều một lần cách khoảng nhau. Ở những bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát một cách thích ứng chỉ với hydrochlorothiazid, việc kết hợp thêm Irbesartan giúp làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương so với giả dược trung bình là 11,1 / 7,2mmHg.

Tác động làm hạ huyết áp của Irbesartan khi kết hợp với hydrochlorothiazid là xuất hiện rõ rệt kể từ sau khi dùng liều đầu tiên và rõ nhất là sau 1-2 tuần, và hiệu quả này đạt tối đa sau 6-8 tuần. Trong các nghiên cứu có theo dõi dài hạn, hiệu quả của Irbesartan/hydrochlorothiazid được duy trì suốt hơn 1 năm. Mặc dù không có nghiên cứu đặc biệt với Irbesartan/Hydrochlorothiazid, hiện tượng huyết áp dội ngược không thấy xảy ra với Irbesartan lẫn hydrochlorothiazid.

Tác động của sự kết hợp Irbesartan với hydrochlorothiazid trên tỷ lệ tử vong và thương tật không được nghiên cứu. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị dài hạn với hydrochlorothiazid làm giảm nguy cơ tử vong và thương tật do bệnh tim mạch. Không có sự khác biệt về tuổi và giới về mặt đáp ứng với Irbesartan/Hydrochlorothiazid. Khi Irbesartan dùng cùng lúc với hydrochlorothiazid liều thấp (ví dụ như 12,5 mg một ngày) đáp ứng hạ huyết áp ở bệnh nhân da đen tương tự như bệnh nhân không phải da đen.

#### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Việc kết hợp Irbesartan không làm ảnh hưởng lên dược động học của cả hai thuốc. Irbesartan và hydrochlorothiazid là những thuốc dùng đường uống và không đòi hỏi phải chuyển hóa để trở thành chất có hoạt tính. Khi dùng Irbesartan/Hydrochlorothiazid bằng đường uống, khả dụng sinh học tuyệt đối bằng đường uống lần lượt là 60-80% do Irbesartan và 50-80% do hydrochlorothiazid. Thức ăn không làm ảnh hưởng lên khả dụng sinh học của Irbesartan/Hydrochlorothiazid. Nồng độ đỉnh của thuốc đạt được trong 1,5-2 giờ sau dùng đường uống với Irbesartan và 1-2,5 giờ với hydrochlorothiazid.

Tỷ lệ gắn kết của Irbesartan với protein huyết tương là 90%, 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.

Ở những mức liều đi từ 10 đến 600mg, tính chất dược động học của Irbesartan biểu thị tuyến tính theo liều. Ở mức liều uống cao hơn 600mg tính chất tuyến tính theo liều này thấp đi, cơ chế của hiện tượng này không rõ. Độ thanh thải của toàn cơ thể và độ thanh thải qua thận lần lượt là 157-176 và 3,0-3,5ml/phút. Thời gian bán hủy thải trừ cuối cùng là 11-15 giờ. Nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương đạt được sau 3 ngày kể từ sau khi bắt đầu dùng liều đầu tiên duy nhất. Tích lũy giới hạn của Irbesartan (20%) trong huyết tương khi dùng các liều lặp lại. Trong một nghiên cứu nồng độ Irbesartan trong huyết tương ở những bệnh nhân nữ có cao hơn một chút. Tuy nhiên, không có khác biệt về thời gian bán hủy và tỷ lệ tích lũy Irbesartan. Do đó không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân nữ. Diện tích dưới đường cong và  $C_{max}$  của Irbesartan cũng đôi khi có cao hơn ở những người già ( $\geq 65$  tuổi) so với những người trẻ tuổi (18-40 tuổi). Tuy nhiên thời gian bán hủy cuối cùng không bị ảnh hưởng rõ rệt do đó không cần thiết phải chỉnh liều ở người già. Thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương của hydrochlorothiazid là từ 5-15 giờ.

Khi dùng Irbesartan có đánh dấu  $^{14}C$  bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, 80-85% hoạt tính phóng xạ lưu hành trong huyết tương là của Irbesartan không thay đổi. Irbesartan được chuyển hóa bởi gan qua glucurono kết hợp và ôxyt hóa. Chất chuyển hóa lưu hành chính là Irbesartan glucurono kết hợp (gần 6%). Nghiên cứu In vitro cho thấy Irbesartan được ôxyt hóa chủ yếu bởi Cytochrome P450 men CYP2C9, chuyển hóa qua đồng yếu tố CYP3A4 không đáng kể. Irbesartan và chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua cả hai đường mật và thận. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch Irbesartan có đánh dấu  $^{14}C$  có khoảng 20% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và phần còn lại trong phân. Có 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 vượt 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 lý của Irbesartan không bị ảnh hưởng đáng kể. Irbesartan không bị thẩm phân loại trừ. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine  $< 20$  ml/phút, thời gian bán hủy thải trừ của hydrochlorothiazid gia tăng đến 21 giờ.

*Suy gan:* ở những bệnh nhân bị xơ gan nhẹ đến trung bình, các thông số dược lý của Irbesartan không bị thay đổi đáng kể. Các nghiên cứu đã không được thực hiện ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

***An toàn tiền lâm sàng***

Irbesartan/Hydrochlorothiazid: độc tính do sự kết hợp giữa Irbesartan và Hydrochlorothiazid đường uống được đánh giá trên chuột và khỉ macus trong các nghiên cứu kéo dài đến 6 tháng. Không thấy có bằng chứng nào về độc tính nổi bật khi điều trị ở người.

Khi dùng kết hợp Irbesartan/Hydrochlorothiazid với liều 10/10 và 90/90 mg/kg/ngày người ta đã nhận thấy những thay đổi sau đây, những thay đổi này cũng được nhận thấy khi sử dụng riêng lẻ từng loại thuốc một và/hoặc thứ phát do làm giảm huyết áp (không có tương tác có ý nghĩa nào về mặt độc tính):

- Thay đổi về thận, được đặc trưng bởi việc gia tăng nhẹ nồng độ urê và creatinin và tăng sản/phi đại cơ quan cận quản cầu, là hậu quả của tác động trực tiếp của Irbesartan lên trên hệ thống renin-angiotensin.
- Giảm nhẹ các thông số về hồng cầu (hồng cầu, haemoglobin, hematocrit).
- Đổi màu dạ dày, loét và hoại tử khu trú niêm mạc được quan sát thấy ở một số chuột khi dùng trong 6 tháng trong các nghiên cứu về độc tính của Irbesartan 90 mg/kg/ngày, Hydrochlorothiazid 90 mg/kg/ngày và Irbesartan/ Hydrochlorothiazid 10/10 mg/kg/ngày.

Các sang thương này cũng được quan sát thấy ở khỉ macus.

- Giảm kali huyết thanh do Hydrochlorothiazid và chỉ giảm ít khi kết hợp Hydrochlorothiazid với Irbesartan.

Phần lớn các tác động nói trên xuất hiện là do các hoạt tính dược lý của Irbesartan (chẹn sự ức chế từ angiotensin-II do phóng thích renin, với sự kích thích của các tế bào sinh renin) và cũng thấy xuất hiện khi dùng các thuốc ức chế men chuyển. Những phát hiện này xuất hiện một cách không nổi bật khi dùng liều điều trị của Irbesartan/Hydrochlorothiazid ở người.

Không thấy có tác động sinh quái thai ở chuột do dùng Irbesartan và Hydrochlorothiazid kết hợp với liều có thể sinh ra độc tính ở mẹ. Tác động của kết hợp Irbesartan/Hydrochlorothiazid trên khả năng sinh sản đã không được đánh giá trên các nghiên cứu ở động vật, do đó không có bằng chứng về tác dụng phụ trên khả năng sinh sản ở động vật lần ở người khi dùng hoặc Irbesartan hoặc Hydrochlorothiazid đơn độc. Tuy nhiên đã có các nghiên cứu ở động vật khi dùng đơn độc các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II cho thấy có sự tác động của lên khả năng sinh sản. Các phát hiện này cũng được quan sát thấy với liều thấp hơn của các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II khác khi dùng kết hợp với Hydrochlorothiazid.

Không có bằng chứng về sự đột biến gen hoặc sự tách nhiễm sắc thể khi dùng kết hợp Irbesartan/Hydrochlorothiazid. Tính sinh ung thư của Irbesartan và Hydrochlorothiazid kết hợp đã không được đánh giá trong các nghiên cứu động vật. Irbesartan: không có bằng chứng về sự bất thường toàn thân hoặc độc tính trên các cơ quan đích với liều dùng trên lâm sàng. Các nghiên cứu về độ an toàn tiền lâm sàng với liều cao Irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/ngày ở chuột và  $\geq 100$  mg/kg/ngày ở khỉ) có thể làm

giảm các thông số về hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit). Với liều rất cao ( $\geq 500$  mg/kg/ngày) gây ra các thoái biến ở thận (như viêm thận mô kẽ, giãn ống thận, kiềm hóa do ống thận, tăng nồng độ urê và creatinin huyết tương) do Irbesartan được quan sát thấy trên chuột thí nghiệm và trên khỉ và được xem như là thứ phát từ tác dụng hạ áp của thuốc làm giảm sự tưới máu thận. Hơn nữa, Irbesartan còn gây ra sự tăng sản/phi đại các tế bào cận quản cầu (ở chuột với liều  $\geq 90$  mg/kg/ngày, ở khỉ với liều  $\geq 10$  mg/kg/ngày). Mọi sự thay đổi này đều được xem như là do tác động dược lý của Irbesartan. Với liều điều trị của Irbesartan ở người, sự tăng sản/ phi đại các tế bào cận quản cầu không thấy xuất hiện với mức có liên quan nào.

Không có bằng chứng về tính sinh đột biến gen, khả năng tách nhiễm sắc thể hoặc khả năng sinh ung thư của thuốc.

Các nghiên cứu ở động vật với Irbesartan cho thấy tác động sinh độc tính tạm thời (làm tăng các khoang vùng bề thận, ứ nước niệu quản hoặc phù dưới da) ở bào thai chuột và hồi phục sau khi sinh. Ở thỏ, sảy thai hoặc sinh non có thể dẫn đến tử vong xuất hiện với liều đủ gây ra độc tính ở thỏ mẹ. Không thấy có tác động gây ra quái thai ở chuột hoặc thỏ.

Hydrochlorothiazid: mặc dù có các bằng chứng không chắc chắn khả năng sinh độc tính hoặc sinh ung thư từ một số các phương thức thử nghiệm, sẽ là không đúng nếu xác định có sự kết hợp giữa việc sử dụng Hydrochlorothiazid với việc gia tăng sự tân sinh suy rộng ra ở người.

## **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 2 vỉ x 14 viên.

## **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

*Để xa tầm tay trẻ em.*

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Cơ sở

**SẢN XUẤT BỞI:**

**İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.**

3. Organize Sanayi Bölgesi Kuddusi Cad. 23.Sok. No:1 Selçuklu / Konya, Thổ Nhĩ Kỳ

Điện thoại: +90 (216) 564 80 00

Fax: +90 (216) 564 80 99

