

Rx

## IRBEZYD H

(Irbesartan và Hydrochlorothiazide)

### 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 sỹ hoặc dược sỹ 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

#### IRBEZYD H 150/12.5

Mỗi viên nén chứa:

*Thành phần hoạt chất:*

Irbesartan USP.....150 mg

Hydrochlorothiazide USP.....12,5 mg

*Thành phần tá dược:* Lactose monohydrate, starch pregelatinised, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, ferric oxide yellow, ferric oxide red, calcium stearate.

#### IRBEZYD H 300/12.5

Mỗi viên nén chứa:

*Thành phần hoạt chất:*

Irbesartan USP.....300 mg

Hydrochlorothiazide USP.....12,5 mg

*Thành phần tá dược:* Lactose monohydrate, starch pregelatinised, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, ferric oxide yellow, ferric oxide red, calcium stearate.

#### IRBEZYD H 300/25

Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Thành phần hoạt chất:*

Irbesartan USP.....300 mg

Hydrochlorothiazide USP.....25 mg

*Thành phần tá dược:* Lactose monohydrate, starch pregelatinised, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, ferric oxide yellow, ferric oxide red, calcium stearate, Opadry brown 03F86839 (HPMC, titan dioxit, macrogol/PEG, iron oxide red, ferrosferric oxid, iron oxide yellow)

### 2. DẠNG BẢO CHẾ

IRBEZYD H 150/12.5: Viên nén

IRBEZYD H 300/12.5: Viên nén

IRBEZYD H 300/25: Viên nén bao phim

#### Mô tả đặc điểm thuốc

IRBEZYD H 150/12.5: Viên nén không bao có đốm, hình tròn, hai mặt lồi, màu lòng đào, được khắc vạch ở một mặt và mặt còn lại trơn.

IRBEZYD H 300/12.5: Viên nén không bao có đốm, hình tròn, màu lòng đào, hai mặt lồi và trơn.

IRBEZYD H 300/25: Viên nén bao phim hình con nhộng, màu nâu, hai mặt lồi và trơn.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.

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

### 4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Liều dùng

Viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide có thể được dùng 1 lần/ngày, uống kèm với thức ăn hoặc không.

Có thể khuyến cáo điều chỉnh liều với các thành phần riêng lẻ (irbesartan và hydrochlorothiazide).

Về mặt lâm sàng việc chuyển đổi trực tiếp từ đơn trị liệu sang chế phẩm phối hợp liều cố định có thể xem xét:

- Có thể dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide 150/12,5 mg cho những bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng bởi từng đơn chất hydrochlorothiazide hoặc irbesartan 150 mg.

- Có thể dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide 300/12,5 mg cho những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp bởi irbesartan 300 mg hoặc viên nén irbesartan và Hydrochlorothiazide 150/12,5 mg.

- Có thể dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide 300/25 mg cho những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp bởi viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide 300/12,5 mg.

Không khuyến cáo dùng liều cao hơn 300 mg irbesartan và 25 mg hydrochlorothiazide 1 lần/ngày.

Khi cần, có thể dùng irbesartan/hydrochlorothiazide cùng với thuốc trị tăng huyết áp khác.

#### **Dân số đặc biệt**

**Suy thận:** Do có thành phần hydrochlorothiazide, không khuyến cáo dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide cho những bệnh nhân suy chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút). Ở những bệnh nhân này nên dùng thuốc lợi tiểu quai hơn là thiazid. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy thận có độ thanh thải creatinin của thận > 30 mL/phút.

**Suy gan:** Không chỉ định viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide cho những bệnh nhân bị suy gan nặng. Nên dùng thiazid thận trọng đối với những bệnh nhân suy chức năng gan. Không cần phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ và trung bình.

**Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân cao tuổi.

**Trẻ em:** Không khuyến cáo dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide ở trẻ em và thanh thiếu niên vì tính hiệu quả và an toàn của viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

#### **Cách dùng**

Dùng đường uống.

### **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Nhạy cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào hoặc với các chất có nguồn gốc từ sulfonamid khác (hydrochlorothiazide là một hoạt chất có nguồn gốc từ sulfonamid).
- Có thai ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút).
- Hạ kali máu dai dẳng, tăng calci máu.
- Suy gan nặng, xơ gan và tắc mật.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide với các thuốc có chứa aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tốc độ lọc cầu thận (GFR) < 60 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>).

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

#### **Bệnh nhân bị suy giảm thể tích - hạ huyết áp**

Hiếm khi thấy hạ huyết áp ở các bệnh nhân tăng huyết áp mà không có các yếu tố nguy cơ khác gây hạ huyết áp khi điều trị với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide. Có thể dự đoán xảy ra sự hạ huyết áp có triệu chứng ở bệnh nhân suy giảm thể tích hay thiếu hụt natri do điều trị với thuốc lợi tiểu mạnh, hạn chế muối trong chế độ ăn uống, tiêu chảy hoặc nôn. Nên điều chỉnh sự thiếu hụt thể tích này trước khi dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide.

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

Gia tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch của một thận chức năng khi điều trị thuốc ức chế enzym chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ

thể angiotensin II. Mặc dù không có tài liệu dẫn chứng với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide, nên dự tính đến những tác động tương tự như vậy.

### **Suy thận và ghép thận**

Khi dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide cho những bệnh nhân suy chức năng thận, khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric trong huyết thanh. Chưa có kinh nghiệm nào liên quan đến việc dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide cho những bệnh nhân mới ghép thận. Không nên dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide cho những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút). Tăng urê máu 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  $\geq 30$  mL/phút. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình (độ thanh thải creatinin  $\geq 30$  mL/phút nhưng < 60 mL/phút), nên dùng sự kết hợp liều cố định này một cách thận trọng.

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

Có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Vì vậy, không khuyến cáo ức chế kép RAAS thông qua sử dụng phối hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu xem xét thấy liệu pháp ức chế kép là hoàn toàn cần thiết, chỉ nên dùng dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

### **Suy gan**

Nên dùng các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid thận trọng ở những bệnh nhân suy chức năng gan hoặc có 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 viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân suy gan.

### **Chứng hẹp van động mạch chủ và hẹp van 2 lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn**

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

### **Cường aldosteron nguyên phát**

Nhìn chung những bệnh nhân bị cường aldosteron nguyên phát sẽ không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp có tác động ức chế hoạt động hệ renin-angiotensin.

Do đó, không khuyến cáo dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide.

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

Điều trị với thiazid có thể làm suy giảm sự dung nạp glucose. Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường, có thể 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 điều trị với thiazid.

Gia tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có liên quan với việc trị liệu bằng thuốc lợi tiểu thiazid; tuy nhiên với liều 12,5 mg chứa trong viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide là liều tối thiểu hoặc không gây tác động này.

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

### **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 thiazid, bao gồm hydrochlorothiazide, có thể gây mất cân bằng dịch hoặc chất điện giải (hạ kali máu, hạ natri máu, nhiễm kiềm hạ clor máu). Các dấu hiệu cảnh báo của sự mất cân bằng dịch hoặc điện giải là khô miệng, khát nước, suy nhược, hôn mê, ngù gà, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh, và xáo trộn dạ dày-ruột như buồn nôn hoặc nôn mửa.

Mặc dù hạ kali máu có thể xảy ra khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid, khi điều trị đồng thời với irbesartan có thể làm giảm bớt việc hạ kali máu do thuốc lợi tiểu gây nên. Nguy cơ hạ kali máu 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 máu cũng có thể xảy ra do irbesartan chứa trong thành phần của viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide, nhất là bệnh nhân suy thận và/hoặc suy tim, và đái tháo đường. Khuyến cáo theo dõi đầy đủ về kali huyết thanh ở bệnh nhân có nguy cơ. Nên thận trọng khi dùng thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali hoặc muối thay thế chứa kali cùng với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide.

Không có bằng chứng rằng irbesartan làm giảm hoặc ngăn ngừa việc giảm natri máu do thuốc lợi tiểu gây ra. Sự thiếu hụt clorid nói chung nhẹ và không cần phải điều trị.

Các thiazid có thể làm suy giảm sự bài tiết calci niệu và làm tăng calci huyết thanh nhẹ và không liên tục trong trường hợp không có các rối loạn chuyển hóa calci đã biết. Tăng calci máu nặng có thể là dấu hiệu của cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng dùng các thiazid trước khi tiến hành các xét nghiệm về chức năng tuyến cận giáp.

Thiazid còn làm tăng bài tiết maggesi qua nước tiểu, đưa đến hạ maggesi máu.

### **Lithi**

Không khuyến cáo kết hợp lithi và viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide.

### **Thử nghiệm anti-doping**

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

### **Tổng quát**

Các bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ 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 enzym chuyển hoặc đối kháng thụ thể angiotensin II là chất có ảnh hưởng đến hệ 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 có bệnh 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 hydrochlorothiazide 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. Đã có báo cáo về các trường hợp phản ứng nhạy cảm ánh sáng đối với thuốc lợi tiểu thiazid. Nếu phản ứng nhạy cảm ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, nên ngưng điều trị. Nếu việc tái sử dụng thuốc lợi tiểu được xem là cần thiết, nên bảo vệ các khu vực tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc UVA nhân tạo.

### **Mang thai**

Không nên bắt đầu sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA) trong khi mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA được xem là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay đổi sang phương pháp điều trị tăng huyết áp thay thế có hồ sơ an toàn được thiết lập để sử dụng trong thai kỳ. Khi chẩn đoán có thai, nên ngưng điều trị bằng AIIRA ngay lập tức và nếu cần, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

### **Cận thị cấp tính và glôcôm góc đóng thứ phát**

Sulfonamid hoặc các dẫn chất sulfonamid có thể gây ra một phản ứng đặc trưng, dẫn đến cận thị thoáng qua và glôcôm góc đóng cấp tính. Hydrochlorothiazide là một sulfonamid, đã có báo cáo về các trường hợp riêng lẻ chỉ có glôcôm góc đóng cấp tính khi sử dụng hydrochlorothiazide. 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.

**Ung thư da không u sắc tố**

Dựa theo cơ quan đăng ký ung thư quốc gia Đan Mạch (Danish National Cancer Registry), tăng nguy cơ ung thư da không u sắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] khi tăng liều tích lũy hydrochlorothiazide (HCTZ) đã được quan sát thấy trong hai nghiên cứu dịch tễ học. Các tác động nhạy cảm ánh sáng của HCTZ có thể hoạt động như một cơ chế của NMSC.

Những bệnh nhân đang dùng HCTZ nên biết về nguy cơ mắc phải NMSC và nên kiểm tra da thường xuyên về bất kỳ tổn thương mới nào, thông báo nhanh chóng về bất kỳ tổn thương da nghi ngờ. Các biện pháp có thể phòng ngừa như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, tia UV, trong trường hợp có tiếp xúc, nên khuyên bệnh nhân bảo vệ đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Nên kiểm tra kịp thời các tổn thương da đáng ngờ bao gồm cả việc kiểm tra mô sinh thiết. Việc sử dụng HCTZ cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã từng bị NMSC trước đó.

#### **Lactose**

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu Lap lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

*Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA):*

Không khuyến cáo sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Chưa xác định được bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong 3 tháng đầu thai kỳ; tuy nhiên không thể loại trừ việc tăng nhẹ nguy cơ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học có đối chứng về nguy cơ đối với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II thì những nguy cơ tương tự cũng có thể xảy ra với nhóm thuốc này. Trừ khi cần thiết phải tiếp tục điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, những bệnh nhân dự định mang thai nên đổi sang liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn cho phụ nữ có thai. Phải ngưng điều trị bằng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ngay lập tức khi được chẩn đoán có thai và bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế nếu thích hợp.

Đã có bằng chứng việc phơi nhiễm với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng giữa và cuối của thai kỳ gây độc tính cho thai nhi (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa sọ) và cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Khuyến cáo nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ nếu phơi nhiễm với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II từ 3 tháng giữa của thai kỳ. Theo dõi chặt chẽ tác dụng hạ huyết áp ở trẻ sơ sinh có mẹ đã điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

*Hydrochlorothiazide*

Hiện có ít kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazide trong thai kỳ, đặc biệt là trong ba tháng đầu của thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật là không đủ.

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

Không nên dùng hydrochlorothiazide để điều trị phù khi mang thai, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật mà không có hiệu quả có lợi trong quá trình điều trị bệnh, do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazide để điều trị tăng huyết áp vô căn ở phụ nữ mang thai, ngoại trừ trong những tình huống hiếm gặp khi không thể sử dụng các điều trị khác.

Vì viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide có chứa hydrochlorothiazide, không khuyến cáo dùng trong ba tháng đầu của thai kỳ. Nên tiến hành chuyển sang một phương pháp điều trị thay thế phù hợp trước khi mang thai theo kế hoạch.

### **Sử dụng ở phụ nữ cho con bú**

### *Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA)*

Do không có thông tin liên quan đến việc sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide trong giai đoạn cho con bú, không khuyến cáo dùng thuốc này và tốt nhất nên dùng các phương pháp điều trị thay thế có hồ sơ an toàn được thiết lập tốt hơn trong giai đoạn cho con bú, đặc biệt là trong khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Chưa biết liệu irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không.

Dữ liệu dược động học/độc tính có sẵn ở chuột đã cho thấy có sự bài tiết irbesartan hoặc các chất chuyển hóa trong sữa.

### *Hydrochlorothiazide*

Hydrochlorothiazide được bài tiết qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Thiazid ở liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế quá trình tạo sữa. Không khuyến cáo sử dụng irbesartan và hydrochlorothiazide trong giai đoạn cho con bú. Nếu sử dụng irbesartan và hydrochlorothiazide trong giai đoạn cho con bú, nên dùng liều thấp nhất có thể.

## **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, viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide 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 trị tăng huyết áp khác*

Hiệu quả trị tăng huyết áp của viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide có thể tăng khi sử dụng đồng thời với các thuốc trị tăng huyết áp khác. Irbesartan và hydrochlorothiazide (ở liều đến 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide) đã được sử dụng an toàn với các thuốc trị 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 và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với irbesartan có hoặc không có các thuốc lợi tiểu thiazid trừ khi tình trạng giảm thể tích đã được điều chỉnh.

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 chẹn 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*

Sự 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. Cho đến nay, các tác dụng tương tự đã được báo cáo rất hiếm với irbesartan. Ngoài ra, độ thanh thải ở thận của lithi bị giảm bởi các thiazid do đó nguy cơ độc tính bởi lithi có thể tăng khi dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide. Vì vậy, không khuyến cáo kết hợp lithi và viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide. 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 hydrochlorothiazide bị giảm bởi tác dụng giữ kali của irbesartan. Tuy nhiên, ảnh hưởng này của hydrochlorothiazide 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 bài tiết kali niệu 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 máu 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 viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide 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 (NSAID)**

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

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 hydrochlorothiazide bị suy giảm khi có sự hiện diện của các nhựa trao đổi anion. Nên dùng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide ít nhất trước 1 giờ hoặc 4 giờ sau các thuốc này.

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

**Các digitalis glycosid:** Thiazid làm 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, giảm bài tiết natri niệu và giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc lợi tiểu thiazid ở một số bệnh nhân.

**Các amin tăng huyết áp (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 hydrochlorothiazide.

**Các thuốc điều trị gút:** Có thể cần phải điều chỉnh liều của các thuốc điều trị gút do hydrochlorothiazide 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 hydrochlorothiazide 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 bài tiết qua thận của các thuốc độc tế bào (như cyclophosphamid, methotrexat) và làm tăng tác dụng ức chế tuỷ của các 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/hydrochlorothiazide

Trong số 898 bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị bằng nhiều liều irbesartan/hydrochlorothiazide (từ 37,5 mg/6,25 mg đến 300 mg/25 mg) trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược, 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 nitơ urê 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 có đối chứng giả dược.

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được liệt kê 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 ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ), chưa biết (chưa thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

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 do thay đổi tư thế
	Chưa biết	Đau đầu
Rối loạn tai và mê đạo	Chưa biết	Ù tai
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Chưa biết	Ho
Rối loạn tiêu hoá	Thường gặp	Buồn nôn/nôn
	Ít gặp	Tiêu chảy
	Chưa biết	Khó tiêu, loạn vị giác
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Tiểu bất thường
	Chưa biết	Suy giảm chức năng thận bao gồm các trường hợp chi bị suy thận ở những bệnh nhân có nguy cơ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Sưng đầu chi
	Chưa biết	Đau khớp, đau cơ
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Chưa biết	Tăng kali máu
Rối loạn mạch máu	Ít gặp	Đỏ bừng
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Thường gặp	Mệt mỏi
Rối loạn hệ miễn dịch	Chưa biết	Các trường hợp của các phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, mày đay
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Vàng da
	Chưa biết	Viêm gan, chức năng gan bất thường

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	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 thuốc 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 viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide.

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 viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide.

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

Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Ít gặp	Đau ngực
Rối loạn hệ máu và hệ bạch huyết	Chưa biết	Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Chưa biết	Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ

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

Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Chưa biết	Ung thư da không u sắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)
Xét nghiệm	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)
Rối loạn tim	Chưa biết	Rối loạn nhịp tim
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Chưa biết	Thiếu máu bất sản, suy tuỷ 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	Chưa biết	Chóng mặt, dị cảm, xây xẩm, bòn chòn
Rối loạn mắt	Chưa biết	Nhìn mờ thoáng qua, chứng thấy sắc vàng, cận thị cấp tính và glôcôm góc đóng thứ cấp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Chưa biết	Suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi)
Rối loạn tiêu hoá	Chưa biết	Viêm tụy, biếng ăn, tiêu chảy, táo bón, kích ứng dạ dày, viêm tuyến nước bọt, chán ăn
Rối loạn thận và tiết niệu	Chưa biết	Viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận
Rối loạn da và mô dưới da	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
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chưa biết	Yếu, chuột rút
Rối loạn mạch máu	Chưa biết	Hạ huyết áp tư thế
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Chưa biết	Sốt
Rối loạn gan mật	Chưa biết	Vàng da (vàng da ứ mật trong gan)
Rối loạn tâm thần	Chưa biết	Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ

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

**Mô tả tác dụng không mong muốn được lựa chọn**

*Ung thư da không u sắc tố:* Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, đã quan sát thấy mối quan hệ phụ thuộc liều tích lũy giữa HCTZ và NMSC.

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin cụ thể có sẵn về việc điều trị quá liều viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và 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. Nên theo dõi định kỳ điện giải và creatinin huyết thanh. Nếu xảy ra hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân 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 hydrochlorothiazide liên quan đến giảm điện giải (hạ kali máu, clor máu và natri máu) và giảm thể tích do tiêu 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 xuất hiện 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 bởi thẩm phân máu. Ti lệ hydrochlorothiazide bị loại bỏ bởi thẩm phân máu chưa được thiết lập.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC

**Nhóm dược lý:** Thuốc đối kháng angiotensin II và thuốc lợi tiểu.

**Mã ATC:** C09DA04.

Viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide là sự kết hợp của một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II là irbesartan và một thuốc lợi tiểu thiazid là hydrochlorothiazide. Sự kết hợp của các thành phần này tạo ra hiệu quả hạ 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 hoạt tính mạnh, thuốc đối kháng chọn lọc trên thụ thể angiotensin II (phân nhóm AT<sub>1</sub>). Điều này dự kiến chặn 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 nồng độ renin và angiotensin II trong huyết tương và làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương. Nồng độ kali trong huyết thanh không bị ảnh hưởng đáng kể bởi irbesartan với liều khuyến cáo trên những bệnh nhân không có nguy cơ mất cân bằng điện giải. Irbesartan không ức chế enzym chuyển (kinase-II) là enzym tạo ra angiotensin II và là enzym tác động lên sự thoái giáng của bradykinin thành các chất chuyển hóa bất hoạt. Irbesartan không cần phải chuyển thành các chất chuyển hóa để có tác động này.

hydrochlorothiazide là một thuốc lợi tiểu nhóm thiazid. Cơ chế hạ huyết áp của nhóm lợi tiểu thiazid 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 natri và clor với lượng gần tương đương nhau. Tác động lợi tiểu của hydrochlorothiazide làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng bài tiết aldosteron kéo theo làm tăng mất kali và bicarbonat, và làm giảm kali huyết thanh. Thông qua tác động chặn hệ renin-angiotensin-aldosteron, việc dùng cùng với irbesartan có xu hướng khắc phục việc mất kali liên quan đến các thuốc lợi tiểu này. Khi dùng hydrochlorothiazide, 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 hydrochlorothiazide và irbesartan làm giảm huyết áp với hiệu ứng cộng thông qua các mức liều điều trị của chúng. Kết hợp 12,5 mg hydrochlorothiazide 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 6,1 mmHg. Kết hợp 300 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide làm giảm toàn bộ huyết áp tâm thu/tâm trương đến 13,6/11,5 mmHg so với giả dược.

Dữ liệu lâm sàng hạn chế (7 trong số 22 bệnh nhân) cho thấy rằng bệnh nhân không được kiểm soát với phối hợp 300 mg/12,5 mg có thể đáp ứng khi tăng liều lên tới 300 mg/25 mg. Ở những bệnh nhân này, đã quan sát thấy tác dụng hạ huyết áp tăng dần ở cả huyết áp tâm thu (SBP) và huyết áp tâm

trương (DBP) (lần lượt là 13,3 và 8,3 mm Hg).

Dùng liều duy nhất trong ngày 150 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide 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 hydrochlorothiazide 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 bằng cách theo dõi huyết áp ngoại trú thì tỷ lệ đáy/đỉnh của viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide 150/12,5 mg là 100%. Tỷ lệ đáy/đỉnh khi đo huyết áp ở cánh tay tại phòng khám là 68% với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide 150/12,5mg và 76% với Viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide 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 đầy đủ chỉ với hydrochlorothiazide, việc kết hợp thêm irbesartan giúp làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương so với giả dược trung bình là 11,1/7,2 mmHg.

Tác động làm hạ huyết áp của irbesartan khi kết hợp với hydrochlorothiazide 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 theo dõi dài hạn, hiệu quả của irbesartan/hydrochlorothiazide được duy trì suốt hơn 1 năm. Mặc dù không có nghiên cứu đặc biệt với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazide, hiện tượng huyết áp dội ngược không thấy xảy ra với irbesartan lẫn hydrochlorothiazide.

Tác động của sự kết hợp irbesartan với hydrochlorothiazide 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 Hydrochlorothiazide 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 Viên nén hydrochlorothiazide và irbesartan. Khi irbesartan dùng cùng lúc với hydrochlorothiazide 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.

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG

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

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

Tỷ lệ gắn kết của irbesartan với protein huyết tương là khoảng 90%, và gắn kết không đáng kể với các thành phần tế bào máu. Thể tích phân bố của irbesartan là 53-93 L. Hydrochlorothiazide 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 600 mg, tính chất dược động học của irbesartan biểu thị tuyến tính theo liều. Ở mức liều uống cao hơn 600 mg, tính tuyến tính theo liều này thấp đi, chưa rõ cơ chế của hiện tượng này. Độ thanh thải của toàn cơ thể và độ thanh thải qua thận lần lượt là 157-176 và 3,0-3,5 mL/phút. Thời gian bán thải cuối cùng là 11-15 giờ. Nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 3 ngày kể từ sau khi bắt đầu dùng liều 1 lần/ngày. 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 bị tăng huyết áp có cao hơn một chút. Tuy nhiên, không có khác biệt về thời gian bán thải và tỷ lệ tích lũy của irbesartan. Do đó không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân nữ. Giá trị AUC (diện tích dưới đường cong) và Cmax của irbesartan cũng đôi khi có cao hơn ở những người cao tuổi (≥ 65 tuổi) so với những người trẻ tuổi (18-40 tuổi). Tuy nhiên thời gian bán thải cuối cùng không bị ảnh hưởng rõ rệt, do đó không cần thiết phải chỉnh liều ở người cao tuổi. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của hydrochlorothiazide là từ 5-15 giờ.

Khi dùng irbesartan có đánh dấu  $^{14}\text{C}$  bằng đường uống hoặc đường tĩnh mạch, 80-85% hoạt tính phóng xạ tuần hoàn trong huyết tương là của irbesartan dạng không 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 P450 enzym CYP2C9, chuyển hóa qua isoenzym CYP3A4 không đáng kể. Irbesartan và chất chuyển hóa được thải trừ qua cả hai đường mật và thận. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan có đánh dấu  $^{14}\text{C}$ , 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. hydrochlorothiazide không được chuyển hóa nhưng được thải trừ nhanh chóng bởi thận. Có ít nhất 61% liều uống được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Hydrochlorothiazide qua được nhau thai nhưng không vượt qua được hàng rào máu não và được bài tiết vào sữa mẹ.

**Suy thận:** Ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc những bệnh nhân đang thẩm phân máu, các thông số dược động của irbesartan không bị ảnh hưởng đáng kể. Irbesartan không bị loại bỏ bởi thẩm phân máu. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 20 mL/phút, thời gian bán thải cuối cùng của hydrochlorothiazide được báo cáo là gia tăng đến 21 giờ.

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

**14. QUY CÁCH DONG GOI:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

**Điều kiện bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

**16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

**ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED**

Kundaim Industrial Estate, Plot No. 203-213, Kundaim, Goa-403115, Ấn Độ.