

Rx – Thuốc kê đơn

Viên nén IRBIS HTZ - 150/12,5
(Viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid 150/12,5mg)

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. 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. Khi cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ..

Thành phần

Mỗi viên nén bao phim chứa 150mg irbesartan Ph. Eur. và 12,5 mg hydrochlorothiazid Ph.Eur.

Tá dược:

Microcrystalline cellulose (Avicel pH 101), carmellose calcium, povidone-k 30, colloidal anhydrous silica, Opadry II pink 32F84768.

Dạng bào chế:

Viên nén bao phim màu hồng, hình con nhộng, hai mặt lõm, một mặt có khắc số '65' và mặt kia khắc chữ 'I'.

Chỉ định

Viên nén IRBIS HTZ được chỉ định để điều trị tăng huyết áp vô căn ở người trưởng thành mà không đáp ứng đầy đủ với điều trị đơn độc irbesartan hoặc HTZ.

Cách dùng, liều dùng

Thận trọng chung

Các tác dụng không mong muốn của irbesartan thường hiếm gặp và dường như độc lập với liều dùng; tác dụng không mong muốn do hydrochlorothiazid bao gồm cả tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều (chủ yếu là hạ kali máu) và các trường hợp không phụ thuộc vào liều (ví dụ như viêm tụy), tuy nhiên các tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều phổ biến hơn các tác dụng không phụ thuộc liều.

Tác dụng hạ huyết áp tối đa đạt được trong vòng 2 đến 4 tuần sau khi thay đổi liều.

Viên nén IRBIS HTZ có thể dùng trong hoặc ngoài bữa ăn.

Viên nén IRBIS HTZ có thể được dùng với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Điều trị ban đầu

Liều khởi đầu thông thường là irbesartan-hydrochlorothiazid 150/12,5 mg mỗi ngày một lần. Liều dùng có thể tăng lên 300/25mg mỗi ngày 1 lần sau khi bắt đầu điều trị từ 1 đến 2 tuần nếu cần thiết để kiểm soát huyết áp. Không khuyến cáo điều trị ban đầu với viên nén IRBIS HTZ ở bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch.

Điều trị bổ sung

Đối với bệnh nhân không kiểm soát được bệnh khi điều trị đơn với irbesartan hoặc hydrochlorothiazid, các liều khuyến cáo viên nén IRBIS HTZ, nhằm mục đích tăng hiệu quả trung bình, là irbesartan-hydrochlorothiazid 150/12,5mg, 300/12,5mg, và 300/25mg. Tác dụng tăng hiệu quả lớn nhất có khả năng đạt được trong giai đoạn chuyển từ đơn trị liệu sang điều trị với liều 150/12,5 mg.

Điều trị thay thế

Viên nén IRBIS HTZ có thể thay thế cho các thành phần chuẩn độ.

Suy thận:

Các phác đồ điều trị thông thường với viên nén IRBIS HTZ được chỉ định cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin > 30ml/phút. Viên nén IRBIS HTZ không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân bị suy thận trầm trọng vì những bệnh nhân này nên dùng thuốc lợi tiểu quai hơn là nhóm thuốc thiazid.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho trẻ em và trẻ vị thành niên vì chưa xác định tính an toàn và hiệu quả của thuốc trên các đối tượng này.

Chống chỉ định

- Chống chỉ định điều trị với irbesartan-hydrochlorothiazid ở bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Do có thành phần hydrochlorothiazid, chống chỉ định dùng thuốc ở bệnh nhân bị vô niệu hoặc quá mẫn với các loại thuốc có nguồn gốc từ sulfonamid khác.
- Chống chỉ định dùng kết hợp aliskiren với irbesartan-hydrochlorothiazid ở bệnh nhân bị tiểu đường.
- Chống chỉ định cho phụ nữ cho con bú.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Độc tính cho thai nhi

Việc sử dụng các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin-angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai nhi và làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Hiện tượng thiếu ối có thể xảy ra kèm theo thiếu sản phổi ở thai nhi và biến dạng xương. Các tác dụng không mong muốn có khả năng gây ra cho trẻ sơ sinh bao gồm thiếu sản sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận, và tử vong. Cần ngưng điều trị với irbesartan-hydrochlorothiazid càng sớm càng tốt nếu phát hiện mang thai. Các thuốc nhóm thiazid đi qua được nhau thai, và việc sử dụng các thuốc nhóm thiazid trong thời kỳ mang thai có thể làm tăng nguy cơ vàng da, giảm tiểu cầu ở thai nhi và trẻ sơ sinh, và có thể có các tác dụng không mong muốn khác đã từng xuất hiện ở người trưởng thành.

Hạ huyết áp ở bệnh nhân bị giảm thể tích hoặc mất muối

Giảm huyết áp quá mức hiếm khi quan sát thấy ở bệnh nhân cao huyết áp không biến chứng được điều trị với irbesartan liều trình điều trị đơn ($< 0,1\%$) hoặc với irbesartan-hydrochlorothiazid (xấp xỉ 1%). Hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra ở giai đoạn đầu của liệu pháp điều trị hạ huyết áp ở những bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch hoặc mất natri, như ở những bệnh nhân được điều trị với liệu pháp lợi tiểu mạnh hoặc ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Những trường hợp giảm thể tích như vậy cần được điều chỉnh trước khi điều trị hạ huyết áp.

Nếu tình trạng hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân cần được đặt ở tư thế nằm ngửa và truyền tĩnh mạch với dung dịch muối đẳng trương nếu cần thiết. Không cần chống chỉ định điều trị thêm nếu xảy ra một phản ứng hạ huyết áp thoáng quá, bệnh nhân thường có thể tiếp tục điều trị mà không gặp khó khăn gì khi huyết áp đã ổn định.

Phản ứng quá mẫn

Hydrochlorothiazid

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.

Lupus ban đỏ hệ thống

Hydrochlorothiazid

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

Tương tác với lithi

Hydrochlorothiazid

Nói chung không nên điều trị kết hợp với lithi và các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid.

Mất cân bằng điện giải và chuyển hóa

Irbesartan-hydrochlorothiazid

Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi với các liều khác nhau của irbesartan và hydrochlorothiazid, tỉ lệ xảy ra hạ kali máu ở nhóm bệnh nhân cao huyết áp (nồng độ kali trong huyết thanh $<3,5$ mEq/L) là 7,5% so với 6,0% đối với giả dược; tỉ lệ xảy ra tăng kali máu (nồng độ kali trong huyết thanh $>5,7$ mEq/L) là $<1,0\%$ so với 1,7% đối với giả dược. Không có trường hợp bệnh nhân nào phải ngưng điều trị do tăng hoặc giảm nồng độ kali trong huyết thanh. Tính trung bình, sự kết hợp irbesartan và hydrochlorothiazid không gây ảnh hưởng đến nồng độ kali trong huyết thanh. Liều cao irbesartan giúp cải thiện phản ứng hạ kali máu do hydrochlorothiazid gây ra.

Dựa trên kinh nghiệm sử dụng các loại thuốc khác gây tác động đến hệ thống rennin-angiotensin, việc sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali, hoặc các chất thay thế muối có chứa kali có thể làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh. Điều trị đồng thời với hydrochlorothiazid có thể làm giảm tần suất gặp phải tác dụng này.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid có thể gây hạ kali máu hoặc hạ natri máu. Sự giảm magiê máu có thể dẫn tới hạ kali máu khó điều trị kể cả khi có thừa kali. Các loại thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin có thể làm tăng kali máu. Cần theo dõi định kỳ chỉ số các chất điện giải trong huyết thanh.

Tăng acid uric máu có thể xảy ra hoặc bệnh gút có thể trầm trọng hơn ở một số bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu nhóm thiazid. Hydrochlorothiazid có thể làm thay đổi khả năng dung nạp glucose và làm tăng nồng độ cholesterol và triglycerid trong huyết thanh. Các tác dụng hạ huyết áp của thuốc có thể mạnh hơn ở bệnh nhân sau điều trị cắt hạch giao cảm.

Suy gan

Hydrochlorothiazid

Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid nên dùng 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.

Suy giảm chức năng thận

Do hậu quả của sự ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, thay đổi chức năng thận có thể xảy ra ở những cá nhân nhạy cảm [xem Tương tác thuốc]. Ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (như, bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng), điều trị bằng thuốc ức chế ACE có thể liên quan đến thiếu niệu và/hoặc tăng ure huyết tiến triển và (hiếm khi) bị suy thận cấp tính và/hoặc tử vong. Irbesartan cũng có khả năng gây ra tác dụng tương tự. Trong các nghiên cứu với thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận 1 hoặc 2 bên, các trường hợp tăng nồng độ creatinin trong huyết thanh hoặc tăng urê máu đã được báo cáo. Không có ghi nhận sử dụng irbesartan ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận 1 hoặc 2 bên, tuy nhiên tác dụng tương tự có khả năng xảy ra. Cần thận trọng khi dùng các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid ở bệnh nhân bị bệnh thận nặng. Dùng các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid ở bệnh nhân bị bệnh thận có thể làm trầm trọng chứng urê huyết. Các tác dụng tích lũy của thuốc có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

Cận thị cấp tính hoặc tăng nhãn áp góc đóng thứ phát

Các thuốc có chứa sulfonamid hoặc các dẫn xuất của sulfonamid, như hydrochlorothiazid, có thể gây ra phản ứng đặc ứng, dẫn đến cận thị thoáng qua và glaucoma góc đóng cấp tính. Các trường hợp tăng nhãn áp góc đóng cấp tính đã được báo cáo với hydrochlorothiazid. Các triệu chứng bao gồm giảm thị lực hoặc đau mắt khởi phát đột ngột và thường xảy ra trong vòng vài giờ cho đến vài tuần sau khi bắt đầu điều trị. Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Biện pháp điều trị chính là ngưng dùng thuốc càng nhanh càng tốt. Các phương pháp điều trị y tế hoặc phẫu thuật nhanh cần được xem xét nếu nhãn áp vẫn không kiểm soát được. Các

yếu tố nguy cơ dẫn đến tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với penicilin hoặc sulfonamid.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Việc sử dụng các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ renin-angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai nhi và làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Hiện tượng thiểu ối có thể xảy ra kèm theo thiếu sản phổi ở thai nhi và biến dạng xương. Các tác dụng không mong muốn có khả năng gây ra cho trẻ sơ sinh bao gồm thiếu sản sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận, và tử vong. Cần ngưng điều trị với irbesartan-hydrochlorothiazid càng sớm càng tốt nếu phát hiện mang thai. Các trường hợp không mong muốn thường xảy ra khi sử dụng các thuốc này ở ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ kiểm tra các bất thường của thai nhi sau khi dùng thuốc hạ huyết áp ở ba tháng đầu thai kỳ không cho thấy sự khác biệt về ảnh hưởng của thuốc lên hệ renin-angiotensin so với các thuốc hạ huyết áp khác.

Các thuốc nhóm thiazid đi qua được nhau thai, và việc sử dụng các thuốc nhóm thiazid trong thời kỳ mang thai có thể làm tăng nguy cơ vàng da, giảm tiểu cầu ở thai nhi và trẻ sơ sinh, và có thể có các tác dụng không mong muốn khác đã từng xuất hiện ở người trưởng thành. Cần có các biện pháp quản lý thích hợp tình trạng tăng huyết áp trong thời kỳ mang thai để bảo vệ sức khỏe cho cả mẹ và thai nhi.

Trong trường hợp bất thường không có biện pháp thay thế thích hợp cho các thuốc tác động đến hệ renin-angiotensin đối với một bệnh nhân cụ thể, cần thông báo cho người mẹ biết các nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Thực hiện các kiểm tra siêu âm nối tiếp để đánh giá môi trường nước ối. Nếu phát hiện thiểu ối, cần ngưng điều trị với irbesartan-hydrochlorothiazid, trừ trường hợp cần xem xét khả năng sống còn của người mẹ. Cần thực hiện kiểm tra thai nhi thích hợp, dựa trên các tuần của thai kỳ. Bệnh nhân và bác sĩ cần lưu ý, có khả năng, thiểu ối không xảy ra cho đến khi các tổn thương thai nhi đã không thể phục hồi được. Cần giám sát chặt chẽ các tình trạng hạ huyết áp, thiểu niệu và tăng kali máu ở trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm với irbesartan-hydrochlorothiazid trong tử cung.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRAs):

Không khuyến cáo sử dụng thuốc kết hợp irbesartan-hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú do chưa có thông tin liên quan đến việc sử dụng thuốc trong giai đoạn này. Nên sử dụng phương pháp điều trị thay thế đã được xác định là an toàn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt là trong quá trình nuôi con sơ sinh hoặc sinh non.

Không rõ liệu irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của nó có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Dữ liệu hiện có về dược lực học/độc tính của thuốc ở chuột cho thấy có sự thải trừ irbesartan hoặc chất chuyển hóa của nó qua sữa mẹ.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid được ghi nhận có một lượng nhỏ được bài tiết trong sữa mẹ. Thuốc nhóm thiazid ở các mức liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể làm ức chế quá trình sản xuất sữa. Không khuyến cáo sử dụng thuốc irbesartan-hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú. Nếu bệnh nhân cần sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú, cần dùng thuốc ở mức liều càng thấp càng tốt.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy:

Tác động của thuốc đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được nghiên cứu. Nhưng dựa trên các tính chất dược lực học, được phẩm irbesartan-hydrochlorothiazid được xem như không ảnh hưởng đến khả năng này. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý tình trạng chóng mặt hoặc mệt mỏi thoáng có thể xảy ra trong thời gian điều trị tăng huyết áp.

Tương tác thuốc

Irbesartan:

Không có tương tác thuốc đáng kể được ghi nhận trong các nghiên cứu về tương tác thuốc với hydrochlorothiazid, digoxin, warfarin, và nifedipin.

Các thuốc chống viêm không steroid bao gồm cả các thuốc ức chế cyclooxygenase-2 (thuốc ức chế COX2):

Ở những bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân có thể tích máu giảm (bao gồm cả những bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu), hoặc bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, việc dùng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid, kể cả thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm cả irbesartan, có thể bị tổn hại thêm chức năng thận, kể cả có thể gây suy thận cấp. Các tác dụng này thường phục hồi. Do đó, cần theo dõi chức năng thận định kỳ ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với irbesartan và thuốc chống viêm không steroid.

Các thuốc chống viêm không steroid, bao gồm cả thuốc ức chế COX-2 chọn lọc có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, kể cả irbesartan.

Phong tỏa kép của hệ thống Renin-Angiotensin (RAS):

Phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin, các thuốc ức chế ACE, hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu, và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với liệu pháp điều trị đơn. Cần giám sát chặt chẽ các chỉ số huyết áp, chức năng thận, và chất điện giải ở những bệnh nhân điều trị đồng thời irbesartan-hydrochlorothiazid với các thuốc khác gây ảnh hưởng lên hệ thống renin-angiotensin. Không khuyến cáo dùng đồng thời aliskiren với irbesartan-hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân bị tiểu đường. Không được điều trị đồng thời aliskiren với irbesartan-hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân bị suy thận (độ lọc cầu thận < 60 mL/phút).

Hydrochlorothiazid

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

Cồn, các barbiturat, hoặc các narcotic: có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế.

Các thuốc trị tiểu đường (các thuốc uống và insulin): có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc trị tiểu đường.

Các thuốc hạ huyết áp khác: có khả năng gấp thêm, hoặc làm tăng mức trầm trọng, của các tác dụng không mong muốn.

Nhựa cholestyramin và colestipol resin: sự hấp thu hydrochlorothiazid kém đi khi có sự hiện diện của các nhựa trao đổi anion. Các liều đơn của cholestyramin hoặc colestipol resin gắn kết với hydrochlorothiazid và làm giảm sự hấp thu qua đường tiêu hóa lần lượt lên đến 85% và 43%. Cần dùng irbesartan-hydrochlorothiazid ít nhất 1 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi dùng các thuốc này.

Các corticosteroid, ACTH: làm mất chất điện giải, đặc biệt làm gia tăng hạ kali máu.

Các amin tăng huyết áp (như norepinephrin): tác động của amin tăng huyết áp có thể bị giảm đi nhưng không đủ để loại trừ sử dụng chúng.

Các thuốc giãn cơ xương không khử cực (như tubocurarin): có khả năng làm tăng tác động giãn cơ xương.

Lithi: nói chung lithi không nên dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu. Các thuốc lợi tiểu làm giảm độ thanh thải của lithi qua thận và làm tăng cao nguy cơ gây độc tính của lithi. Trước khi sử dụng các chế phẩm có lithi với irbesartan-hydrochlorothiazid, cần tham khảo thông tin hướng dẫn sử dụng của các chế phẩm này.

Các thuốc chống viêm không steroid: ở một số bệnh nhân, việc sử dụng các thuốc kháng viêm không steroid có thể làm giảm lợi tiểu, giảm bài tiết natri niệu, và giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc lợi tiểu quai, thuốc lợi tiểu giữ kali, và thuốc lợi tiểu nhóm thiazid. Do đó, khi điều trị đồng thời với viên nén irbesartan-hydrochlorothiazid và các thuốc chống viêm không steroid, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ để xác định khả năng thu được các tác dụng mong muốn từ thuốc lợi tiểu.

Carbamazepin: dùng đồng thời carbamazepin và hydrochlorothiazid có nguy cơ gây hạ natri máu có triệu chứng. Các chỉ số điện giải cần được theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị đồng thời carbamazepin và hydrochlorothiazid.

Tác dụng không mong muốn

Liệu pháp kết hợp Irbesartan/hydrochlorothiazid:

Trong số 898 bệnh nhân cao huyết áp được điều trị với nhiều liều khác nhau của liệu pháp kết hợp irbesartan/hydrochlorothiazid (liều điều trị trong khoảng 37,5 mg/6,25 mg đến 300 mg/25 mg) ở các thử nghiệm kiểm soát giả dược, 29,5% bệnh nhân đã gặp phải tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được ghi nhận là chóng mặt (5,6%), mệt mỏi (4,9%), buồn nôn/nôn (1,8%), và tiểu tiện bất thường (1,4%). Ngoài ra, các tình trạng tăng urê nitơ huyết (BUN) (2,3%), tăng nồng độ creatine kinase huyết (1,7%) và tăng creatinin, huyết (1,1%) cũng thường được quan sát thấy từ các thử nghiệm này.

Các tác dụng không mong muốn ghi nhận được từ báo cáo tự phát và từ các thử nghiệm kiểm soát giả dược được liệt kê trong Bảng 1 bên dưới.

Tần suất gặp phải của các tác dụng không mong muốn liệt kê bên dưới được quy định như sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 1: Tác dụng không mong muốn ghi nhận từ thử nghiệm kiểm soát giả dược và báo cáo tự phát		
Xét nghiệm:	Phổ biến:	tăng urê nitơ huyết (BUN), tăng creatinin huyết và tăng creatine kinase huyết
	Không phổ biến:	giảm kali và natri trong huyết thanh
Rối loạn tim:	Không phổ biến:	ngất, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, phù nề
Rối loạn hệ thần kinh:	Phổ biến:	chóng mặt
	Không phổ biến:	chóng mặt tư thế
	Chưa rõ:	đau đầu
Rối loạn tai và tai trong:	Chưa rõ:	ù tai
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:	Chưa rõ:	ho
Rối loạn tiêu hóa:	Phổ biến:	buồn nôn/nôn
	Không phổ biến:	tiêu chảy
	Chưa rõ:	khó tiêu, loạn vị giác
Rối loạn thận và tiết niệu:	Phổ biến:	tiểu tiện bất thường
	Chưa rõ:	suy giảm chức năng thận kể cả một số trường hợp cá biệt bị suy thận ở những bệnh nhân có nguy cơ
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết:	Không phổ biến:	sưng tay, chân
	Chưa rõ:	đau khớp, đau cơ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:	Chưa rõ:	tăng kali huyết
Rối loạn mạch máu:	Không phổ biến:	đỏ bừng
Rối loạn chung và tại vị trí điều trị:	Phổ biến:	mệt mỏi
Rối loạn hệ miễn dịch:	Chưa rõ:	các trường hợp phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, nổi mề đay
Rối loạn gan mật:	Không phổ biến:	vàng da
	Chưa rõ:	viêm gan, bất thường chức năng gan
Rối loạn vú và hệ sinh sản	Không phổ biến:	rối loạn chức năng tình dục, thay đổi ham muốn tình dục

Thông tin kèm theo về từng thành phần riêng biệt của thuốc:

Ngoài các tác dụng không mong muốn được liệt kê ở trên đối với sản phẩm thuốc kết hợp, các tác dụng không mong muốn khác đã được báo cáo trước đây đối với từng thành phần riêng biệt của thuốc cũng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc kết hợp irbesartan-hydrochlorothiazid. Bảng 2 và 3 bên dưới liệt kê chi tiết các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo đối với từng thành phần riêng lẻ của irbesartan-hydrochlorothiazid.

Bảng 2: Tác dụng không mong muốn được ghi nhận khi sử dụng irbesartan riêng lẻ		
Rối loạn chung và tại vị trí điều trị:	Không phổ biến:	đau ngực

Bảng 3: Tác dụng không mong muốn được ghi nhận khi sử dụng hydrochlorothiazid riêng lẻ		
Xét nghiệm:	Chưa rõ:	mất cân bằng điện giải (bao gồm cả hạ kali máu và hạ natri máu), tăng acid uric máu, tiểu đường, tăng đường huyết, tăng cholesterol và triglyceride
Rối loạn tim:	Chưa rõ:	rối loạn nhịp tim
Rối loạn máu và hệ bạch huyết:	Chưa rõ:	thiếu máu bất sản, suy tủy xương, giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ thần kinh:	Chưa rõ:	chóng mặt, dị cảm, choáng váng, bồn chồn
Rối loạn mắt:	Chưa rõ:	mờ thị lực thoáng qua, chứng thấy sắc vàng, cận thị cấp và tăng nhãn áp đóng thứ cấp cấp tính
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:	Chưa rõ:	suy hô hấp (bao gồm cả viêm phổi và phù phổi)
Rối loạn tiêu hóa:	Chưa 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 hệ tiết niệu:	Chưa rõ:	viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận
Rối loạn da và mô dưới da:	Chưa rõ:	phản ứng phản vệ, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch máu dưới da), phản ứng giống lupus ban đỏ da, tái nhiễm lupus ban đỏ ở da, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, phát ban, nổi mề đay
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Chưa rõ:	yếu, co thắt cơ
Rối loạn mạch máu:	Chưa rõ:	hạ huyết áp tư thế
Rối loạn chung và tại vị trí điều trị:	Chưa rõ:	sốt
Rối loạn gan mật:	Chưa rõ:	vàng da (vàng da ứ mật trong gan)
Rối loạn tâm thần:	Chưa rõ:	trầm cảm, rối loạn giấc ngủ

Các tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều lượng của hydrochlorothiazid (đặc biệt là rối loạn điện giải) có thể tăng lên khi điều chỉnh liều lượng hydrochlorothiazid.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Irbesartan:

Không có thông tin cụ thể về tình trạng quá liều ở người. Tuy nhiên, các liều hàng ngày 900 mg trong 8 tuần được ghi nhận dung nạp tốt. Những biểu hiện có thể được coi là do quá liều là hạ huyết áp và tim đập nhanh; nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra. Irbesartan không bị loại trừ bởi thẩm tách máu. Liên hệ tới trung tâm chống độc được chứng nhận tại địa phương để cập nhật thông tin về điều trị quá liều. Cần quan tâm đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và được động học bất thường ở người bệnh.

Các ghi nhận trong phòng thí nghiệm về nồng độ irbesartan trong huyết thanh không được phổ biến rộng rãi, và những ghi nhận này, trong bất kì trường hợp nào, đều không có vai trò cụ thể trong xử trí quá liều irbesartan.

Trong các nghiên cứu độc tính của thuốc dùng đường uống ở mức độ cấp tính với irbesartan ở chuột đã cho thấy liều gây tử vong cấp tính là các liều vượt quá 2000 mg/kg, lần lượt khoảng 25 và 50 lần cao hơn liều dùng khuyến cáo tối đa ở người (300mg) trên cơ sở liều tính theo mg/m^2 .

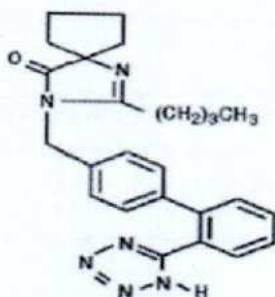
Hydrochlorothiazid:

Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều thường gặp nhất ở người là những trường hợp gây ra bởi sự mất chất điện giải (hạ kali máu, giảm nồng độ clo máu, hạ natri máu) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Hạ kali máu có thể làm nặng hơn loạn nhịp tim nếu bệnh nhân được điều trị với cả digitalis. Mức độ loại trừ hydrochlorothiazid bởi sự thẩm tách máu chưa được xác định. Liều gây tử vong trung bình của hydrochlorothiazide là cao hơn 10 g/kg ở cả chuột và chuột cống.

Mô tả thuốc

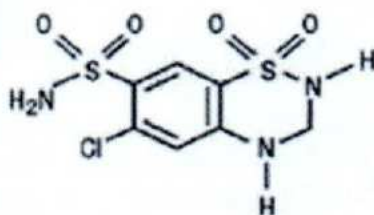
Viên nén IRBIS HTZ là một sự kết hợp của irbesartan - một chất đối kháng thụ thể angiotensin II (phân nhóm AT_1), và hydrochlorothiazid - một thuốc lợi tiểu thuộc nhóm thiazid (HCTZ).

Irbesartan là một hợp chất không chứa peptid, có công thức cấu tạo là 2-butyl-3-[p-(o-1H-tetrazol-5ylphenyl) benzyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one. Công thức thực nghiệm của irbesartan là $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$, với công thức cấu tạo được biểu diễn như sau:



Irbesartan là một tinh thể bột màu từ trắng đến trắng ngà với trọng lượng phân tử là 428,5. Nó là một hợp chất không phân cực với hệ số phân tán (octanol/nước) là 10,1 ở pH=7,4. Irbesartan ít tan trong rượu, methylen chlorid và gần như không tan trong nước.

Hydrochlorothiazid có công thức cấu tạo là 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid 1,1dioxid. Công thức thực nghiệm của nó là $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ với công thức cấu tạo được biểu diễn như sau:



Hydrochlorothiazid là một tinh thể bột màu trắng hoặc gần như trắng với trọng lượng phân tử là 297,7. Hydrochlorothiazid ít tan trong nước và dễ tan trong dung dịch natri hidroxit.

Dược lý lâm sàng

Cơ chế hoạt động

Irbesartan

Angiotensin II là một chất co mạch mạnh được hình thành từ angiotensin I trong phản ứng được xúc tác bởi men chuyển angiotensin (ACE, kininase II). Angiotensin II là hormon kích hoạt mạch chủ yếu của hệ renin-angiotensin và là thành phần quan trọng trong sinh lý bệnh học của tăng huyết áp. Angiotensin II cũng kích thích quá trình tổng hợp và bài tiết aldosteron ở vỏ thượng thận, co thắt tim mạch, tình trạng tái hấp thu natri ở thận, hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, và sự tăng trưởng tế bào cơ trơn. Irbesartan ức chế khả năng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách gắn kết chọn lọc vào thụ thể angiotensin II AT1. Ngoài ra trong nhiều mô cũng thấy có thụ thể AT2, nhưng thụ thể này không liên quan đến sự ổn định hệ tim mạch.

Irbesartan là một chất ức chế cạnh tranh đặc hiệu trên các thụ thể AT1 với ái lực mạnh ở thụ thể AT1 hơn 8.500 lần so với thụ thể AT2, và không có hoạt tính chủ vận.

Phong bế thụ thể AT1 giúp loại bỏ điều hòa ngược âm tính của angiotensin II trên sự tiết renin, dẫn đến tăng hoạt tính renin trong huyết tương và tăng nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt quá tác dụng của irbesartan đối với huyết áp.

Irbesartan không ức chế men chuyển ACE hoặc renin hay ảnh hưởng đến các thụ thể hormon hoặc các kênh ion khác giữ vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch huyết áp và ion natri để duy trì cân bằng nội môi. Do irbesartan không gây ức chế men chuyển ACE, nên thuốc không gây ảnh hưởng đến đáp ứng đối với bradykinin; tuy nhiên liên quan lâm sàng của tác động này chưa được biết đến.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu thuộc nhóm thiazid. Thiazid tác động trên cơ chế tái hấp thu điện giải tại ống thận, làm tăng trực tiếp sự thải trừ của natri và clorua với số lượng gần tương đương nhau. Tác động lợi tiểu của hydrochlorothiazid gián tiếp làm giảm thể tích huyết tương, dẫn đến làm tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng bài tiết aldosteron, tăng mất kali niệu, và giảm kali huyết thanh. Do irbesartan có tác dụng gây ức chế hệ renin-aldosteron qua trung gian angiotensin II, nên việc dùng kết hợp một chất đối kháng thụ thể angiotensin II có xu hướng khắc phục việc mất kali khi dùng kết hợp với các thuốc lợi tiểu này.

Cơ chế chống tăng huyết áp của các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid chưa được biết rõ.

Đặc tính dược lực học

Viên nén IRBIS HTZ là thuốc kết hợp của chất đối kháng thụ thể angiotensin-II, irbesartan, và một thuốc lợi tiểu nhóm thiazid, hydrochlorothiazid. Thuốc kết hợp của những thành phần này có tác dụng hạ huyết áp, làm giảm huyết áp ở mức độ lớn hơn so với tác dụng của từng thành phần riêng lẻ. Thuốc kết hợp hydrochlorothiazid và irbesartan có tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc vào liều trong phạm vi liều điều trị.

Irbesartan

Ở các đối tượng khỏe mạnh, khi dùng liều duy nhất irbesartan 300mg, thuốc có tác dụng hạ áp phụ thuộc vào liều. Sự ức chế đầy đủ (100%) được ghi nhận 4 giờ sau khi uống các liều 150mg hoặc

300mg và ức chế một phần (60% và 40% lần lượt với các liều 300mg và 150mg) được duy trì trong 24 giờ.

Ở bệnh nhân cao huyết áp, sự ức chế thụ thể angiotensin II sau khi điều trị với irbesartan trong một thời gian dài làm tăng nồng độ angiotensin II trong huyết tương từ 1,5 đến 2 lần và tăng nồng độ renin trong huyết tương từ 2 đến 3 lần. Nồng độ aldosteron trong huyết tương thường giảm sau khi dùng irbesartan, nhưng nồng độ kali huyết thanh không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng thuốc ở các liều khuyến cáo. Ở bệnh nhân cao huyết áp, dùng irbesartan đường uống với các liều điều trị dài hạn (lên tới 300mg) không ảnh hưởng tới mức lọc cầu thận, dòng chảy huyết tương thận hoặc phân số lọc của cầu thận.

Trong các nghiên cứu liều dùng irbesartan ở bệnh nhân cao huyết áp, không có ghi nhận ảnh hưởng lâm sàng đáng kể của thuốc đến nồng độ triglycerid khi đói, nồng độ cholesterol toàn phần, nồng độ HDL-cholesterol, hoặc nồng độ glucose khi đói. Irbesartan dùng đường uống cũng không gây ảnh hưởng đến acid uric huyết thanh khi điều trị trong khoảng thời gian dài và không ảnh hưởng đến sự bài tiết acid uric trong nước tiểu.

Hydrochlorothiazid

Sau khi uống hydrochlorothiazid, thuốc bắt đầu có tác dụng trong vòng 2 giờ, tác dụng lợi tiểu đạt tối đa trong khoảng 4 giờ và kéo dài trong khoảng từ 6 đến 12 giờ.

Đặc tính dược động học

Sử dụng đồng thời hydrochlorothiazid và irbesartan không gây ảnh hưởng đến dược động học của từng thành phần riêng biệt.

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

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 của nó là 0,83 - 1,14 lít/kg.

Dược động học của irbesartan biểu thị tuyến tính theo liều ở các khoảng liều từ 10 đến 600 mg. Một sự gia tăng thấp hơn tỷ lệ hấp thu khi dùng thuốc đường uống ở các mức liều vượt quá 600 mg đã được ghi nhận; tuy nhiên cơ chế này vẫn chưa được biết rõ. Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương và độ thanh thải qua thận lần lượt là trong khoảng từ 157 đến 176 ml/phút và 3,0 đến 3,5 ml/phút. Thời gian bán hủy thải trừ cuối cùng của irbesartan là từ 11 đến 15 giờ. Nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 3 ngày sau khi bắt đầu điều trị với phác đồ dùng thuốc ngày một lần. Tích lũy giới hạn của irbesartan ($< 20\%$) trong huyết tương được ghi nhận khi dùng các liều lặp lại mỗi ngày một lần. Kết quả từ một nghiên cứu ghi nhận nồng độ irbesartan trong huyết tương cao hơn một chút ở bệnh nhân nữ bị cao huyết áp. Tuy nhiên, không thấy có sự khác biệt về thời gian bán thải và nồng độ tích lũy của irbesartan. Không cần điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân nữ. Các giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ thuốc tối đa (C_{max}) của irbesartan cũng được ghi nhận hơi lớn hơn ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn (18-40 tuổi). Tuy nhiên, không có sự thay đổi đáng kể ở thời gian bán hủy thải trừ cuối cùng. Không cần điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân cao tuổi. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của hydrochlorothiazid được ghi nhận trong khoảng từ 5 đến 15 giờ.

Sau khi sử dụng ^{14}C irbesartan bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, 80-85% hoạt tính phóng xạ lưu thông trong huyết tương là do irbesartan không thay đổi. Irbesartan được chuyển hóa ở gan thông qua con đường liên hợp glucuronid và quá trình oxy hóa. Chất chuyển hóa chính lưu thông trong máu là irbesartan glucuronid dạng liên hợp không có hoạt tính (khoảng 6%). Kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* cho thấy irbesartan được oxy hóa chủ yếu bởi enzyme CYP2C9 của các đồng men cytochrom

P450; sự trao đổi chất của isoenzym CYP3A4 là không đáng kể. Irbesartan và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua cả hai đường mật và thận. Sau khi dùng ^{14}C irbesartan bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, khoảng 20% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và phần còn lại trong phân. Ít hơn 2% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng irbesartan không thay đổi. Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa nhưng nhanh chóng bị thải trừ ở thận. Có ít nhất 61% liều dùng đường uống được thải trừ dưới dạng không thay đổi trong vòng 24 giờ. Hydrochlorothiazid đi qua được nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu-não, và được bài tiết qua sữa mẹ.

Trẻ em: Chưa có nghiên cứu về đặc tính động dược học của irbesartan-hydrochlorothiazid ở bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Giới tính: Không có khác biệt về động dược học của thuốc liên quan đến giới tính đã được quan sát thấy ở các đối tượng cao tuổi khỏe mạnh (từ 65 đến 80 tuổi) hay ở các đối tượng trẻ tuổi khỏe mạnh (từ 18 đến 40 tuổi). Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân cao huyết áp, không có ghi nhận khác biệt bán thải hoặc tích lũy liên quan đến giới tính, nhưng nồng độ irbesartan trong huyết tương đã được ghi nhận hơi cao hơn ở nữ giới (11% đến 44%). Không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

Người cao tuổi: Ở các đối tượng cao tuổi (từ 65 đến 80 tuổi), không có thay đổi đáng kể ở thời gian bán hủy thải trừ của irbesartan, nhưng các giá trị nồng độ thuốc tối đa và diện tích dưới đường cong được ghi nhận cao hơn khoảng 20% đến 50% so với ở các đối tượng trẻ hơn (từ 18 đến 40 tuổi). Không cần điều chỉnh liều ở các đối tượng cao tuổi.

Chủng tộc: Ở các đối tượng khỏe mạnh da đen, giá trị diện tích dưới đường cong của irbesartan được ghi nhận cao hơn khoảng 25% so với người da trắng; không có khác biệt về giá trị nồng độ thuốc tối đa.

Suy thận: Ở các bệnh nhân bị suy thận hoặc những bệnh nhân đang thẩm tách máu, không thấy có sự thay đổi các thông số dược động học của irbesartan. Irbesartan không thể bị thẩm phân loại trừ. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận từ mức độ nhẹ đến mức độ nặng trừ trường hợp bệnh nhân suy thận có giảm thể tích máu.

Suy gan: Ở những bệnh nhân bị xơ gan nhẹ đến vừa, các thông số dược động học của irbesartan khi dùng liều lặp lại đường uống không bị thay đổi đáng kể. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Quy cách đóng gói:

Hộp carton đựng 3 vỉ x 10 viên.

Bảo quản:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C , tránh ẩm. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc đã hết hạn sử dụng ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn thành phẩm:

Tiêu chuẩn cơ sở sản xuất.

Nhà sản xuất:

HETERO LABS LIMITED, Unit-V, Sy.No. 439,440,441&458, TSIIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar Dist, Telangana, Ấn Độ.



