

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Plazinide

Viên nén bao phim

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.

1. Thành phần: Mỗi viên chứa:

Hoạt chất: Valsartan.....80 mg

Hydrochlorothiazide.....6,25 mg

Tá dược: Microcrystalline cellulose 102, Crospovidone, Colloidal silicon dioxide, Magnesi stearate, Hypromellose 6 cps, Polyethylene glycol 6000, Talc, Oxide sắt vàng, Titan dioxide.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình tròn, bao phim màu vàng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lảnh lặn.

3. Chỉ định điều trị

- ✓ Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn.
- ✓ Plazinide được chỉ định cho bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ với valsartan hoặc hydrochlorothiazide đơn trị liệu.

4. Cách dùng - Liều dùng

4.1. Liều dùng

- Liều khuyến cáo là 1 viên valsartan 80 mg/hydrochlorothiazide 6,25 mg (1 viên Plazinide) hoặc 1 viên valsartan 80 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg, mỗi ngày 1 lần.
- Nên điều chỉnh liều theo từng thành phần riêng lẻ, nếu cần tăng liều nên tăng từng bước để giảm nguy cơ hạ huyết áp quá mức và các tác dụng không mong muốn.
- Tùy theo tình trạng lâm sàng, có thể xem xét chuyển trực tiếp từ đơn trị liệu sang điều trị phối hợp với liều cố định này ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ với valsartan hoặc hydrochlorothiazide dùng đơn độc; tuy nhiên cần tuân thủ các bước điều chỉnh liều khuyến cáo của từng thành phần.
- Sau khi bắt đầu điều trị, cần đánh giá đáp ứng lâm sàng đối với Plazinide, nếu vẫn không kiểm soát được huyết áp có thể tăng liều valsartan hoặc hydrochlorothiazide đến tối đa là 320 mg valsartan/25 mg hydrochlorothiazide.
- Thuốc bắt đầu có tác dụng trong vòng 2 tuần và tối đa trong vòng 4 tuần. Một vài trường hợp cần tới 4 – 8 tuần. Thông tin này cần lưu ý khi điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa ($GFR \geq 30$ ml/phút). Do thành phần hydrochlorothiazide, Plazinide chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng ($GFR < 30$ ml/phút) và vô niệu.

Suy gan: Liều dùng của valsartan không vượt quá 80 mg ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa không kèm theo ứ mật. Do thành phần valsartan, Plazinide chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan tắc mật và ứ mật.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em: Hiệu quả và an toàn của thuốc đối với trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định, không khuyến cáo dùng Plazinide cho nhóm bệnh nhân này.

4.2. Cách dùng

Thuốc dùng đường uống, nên uống với nước, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với thành phần hoạt chất, với dẫn chất sulfonamide khác hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Suy gan nặng, xơ gan tắc mật, ứ mật.
- Phụ nữ mang thai hơn 3 tháng.
- Suy thận nặng ($GFR < 30$ ml/phút), vô niệu.
- Hạ kali huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết và tăng acid uric huyết có triệu chứng.
- Dùng đồng thời Plazinide và các sản phẩm chứa aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60$ ml/phút/1,73 m²).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Mất cân bằng điện giải

Valsartan: Không nên sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, các chế phẩm bổ sung kali hoặc các thuốc khác có khả năng tăng nồng độ kali huyết thanh (như heparin,...). Bệnh nhân cần theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh.

Hydrochlorothiazide: Đối với bất kỳ bệnh nhân nào điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nên định kỳ theo dõi nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh. Thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide có thể gây mất cân bằng dịch hay chất điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết, nhiễm kiềm chuyển hóa giảm clo huyết); làm tăng bài tiết magesi qua nước tiểu, gây hạ magesi huyết. Ngoài ra, thiazide có thể gây giảm bài tiết calci, làm tăng calci huyết.

Giảm thể tích và/hoặc giảm natri:

- Cần theo dõi các dấu hiệu rối loạn nước – điện giải ở bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide.
- Bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc giảm natri trầm trọng như đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao, có thể gặp hạ huyết áp triệu chứng sau khi khởi đầu điều trị bằng Plazinide. Cần phải điều trị tình trạng trên trước khi dùng Plazinide.

Suy tim mạn tính nặng hoặc những tình trạng do kích thích hệ renin – angiotensin – aldosterone:

- Bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động hệ renin – angiotensin – aldosterone (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng), việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển dẫn đến thiếu niệu và/hoặc tăng nitơ huyết và (hiếm gặp) suy thận cấp hoặc tử vong.
- Khi đánh giá bệnh nhân suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận. An toàn và hiệu quả khi sử dụng Plazinide ở bệnh nhân suy tim mạn tính nặng chưa được chứng minh. Do vậy, không loại trừ khả năng gây suy giảm chức năng thận khi dùng Plazinide do tác dụng ức chế hệ renin – angiotensin – aldosterone của thuốc. Plazinide không nên dùng ở những bệnh nhân này.

Hẹp động mạch thận: Không nên dùng Plazinide để điều trị tăng huyết áp ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên do nguy cơ tăng nồng độ urê huyết và creatinine huyết.

Tăng aldosteron nguyên phát: Không nên dùng Plazinide cho những bệnh nhân tăng aldosteron nguyên phát do hệ renin – angiotensin không được hoạt hóa ở những bệnh nhân này.

Hẹn van hai lá và van động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn: Như các thuốc giãn mạch khác, cần thận trọng khi dùng cho các bệnh nhân này.

Suy thận: Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy thận có độ thanh thải creatinine ≥ 30 ml/phút. Định kỳ theo dõi nồng độ kali, creatinine và acid uric trong máu ở bệnh nhân suy thận dùng Plazinide.

Ghép thận: Không có kinh nghiệm sử dụng Plazinide cho bệnh nhân mới ghép thận.

Suy gan: Thận trọng khi dùng Plazinide ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa không kèm theo ứ mật. Ngoài ra, cần lưu ý với trường hợp bệnh nhân bị suy gan hoặc bệnh gan tiến triển do sự thay đổi nhỏ trong cân bằng nước – điện giải khi dùng thiazide có thể dẫn đến hôn mê gan.

Tiền sử phù mạch: Phù mạch, bao gồm sưng thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sưng mắt, môi, cổ họng và/hoặc lưỡi đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với valsartan, một số những bệnh nhân này trước đây đã từng bị phù mạch khi dùng các thuốc khác bao gồm cả thuốc ức chế ACE. Plazinide nên được ngưng ngay lập tức nếu bệnh nhân bị phù mạch và không sử dụng lại.

Lupus ban đỏ: Đã có báo cáo sử dụng thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, gây khởi phát hoặc trầm trọng hơn bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

Rối loạn chuyển hóa khác:

- Điều trị với thiazide bao gồm hydrochlorothiazide, có thể làm thay đổi dung nạp glucose, tăng nồng độ cholesterol, triglyceride và acid uric trong máu. Ở bệnh nhân đái tháo đường có thể cần chỉnh liều insulin hoặc thuốc trị đái tháo đường đường uống.
- Thiazide có thể gây giảm bài tiết calci niệu, làm tăng nhẹ và từng lúc calci huyết, mặc dù không bị mắc các bệnh rối loạn chuyển hóa calci trước đó. Sự tăng calci huyết có thể là một dấu hiệu của bệnh cường cận giáp tiềm ẩn, nên ngưng thiazide trước khi làm xét nghiệm kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Nhạy cảm ánh sáng: Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng trong một số trường hợp đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu thiazide. Nếu phản ứng xảy ra, nên ngừng điều trị. Nếu cần thiết phải điều trị lại, nên bảo vệ các vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc các tia UVA nhân tạo.

Thai kỳ: Không nên dùng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II cho phụ nữ có thai, trừ khi thật sự cần thiết. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được thay thế bằng thuốc hạ huyết áp khác đã có hồ sơ an toàn được thiết lập. Khi có chẩn đoán có thai việc điều trị với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên được ngưng lại lập tức và bắt đầu dùng liệu pháp thay thế khác.

Toàn thân: Thận trọng khi dùng cho các bệnh nhân đã có biểu hiện quá mẫn với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác. Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazide dễ xảy ra ở bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản.

Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính và Glaucoma góc đóng thứ phát cấp tính:

- Hydrochlorothiazide, một sulfonamide có thể gây ra một phản ứng riêng, dẫn đến tràn dịch màng mạch, cận thị thoáng qua cấp tính và Glaucoma góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu sử dụng thuốc. Bệnh Glaucoma góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn.
- Điều trị chính là ngừng hydrochlorothiazide càng nhanh càng tốt. Điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật kịp thời có thể cần được xem xét nếu nhãn áp vẫn không được kiểm soát. Các yếu tố rủi ro phát triển bệnh Glaucoma góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng sulfonamide hoặc penicillin.

Phong bế kép hệ renin – angiotensin – aldosteron (RAAS): Khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE với thuốc ARB hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, không dùng đồng thời Plazinide với thuốc ức chế ACE

hoặc aliskiren. Trường hợp thực sự cần thiết phải dùng đồng thời, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp, điện giải và chức năng thận. Không nên dùng đồng thời Plazinide và thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Ung thư da không phải hắc tố:

- Tăng nguy cơ ung thư da không phải hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] khi tiếp xúc với liều tích lũy tăng dần của hydrochlorothiazide (HCTZ), đã được quan sát thấy trong hai nghiên cứu dịch tễ học của Cơ quan Đăng ký Ung thư Quốc gia Đan Mạch. HCTZ làm tăng độ nhạy cảm của da với ánh sáng, là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với NMSC.
- Bệnh nhân sử dụng các sản phẩm có chứa HCTZ cần được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn của NMSC và nên thường xuyên kiểm tra da để xác định các tổn thương mới cũng như sự thay đổi các tổn thương hiện có và báo cáo bất kỳ tổn thương da nào đáng ngờ. Các biện pháp phòng ngừa có thể có như hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và tia UV, trong trường hợp bị phơi nhiễm, nên bảo vệ da đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ cần được kiểm tra kịp thời, có khả năng bao gồm xét nghiệm mô học của sinh thiết. Việc sử dụng HCTZ cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã bị NMSC trước đó.

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

Phụ nữ có thai

Valsartan

- Không khuyến cáo sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng đầu thai kỳ và chống chỉ định sử dụng ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.
- Các bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ quái thai do thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu thai kỳ chưa được kết luận, tuy nhiên không loại trừ nguy cơ có thể xảy ra. Nguy cơ này cũng tồn tại tương tự ở nhóm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.
- Trừ trường hợp thực sự cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được thay thế bằng thuốc hạ huyết áp khác đã có hồ sơ an toàn được thiết lập. Khi chẩn đoán có thai, việc điều trị với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên được ngưng lại lập tức và chuyển sang dùng liệu pháp thay thế khác.
- Sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ dẫn đến các độc tính trên bào thai (suy giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm phát triển xương sọ) và trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).
- Nếu đã sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II sau 3 tháng đầu thai kỳ, cần siêu âm kiểm tra chức năng thận và chụp sọ thai nhi.
- Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên được theo dõi cẩn thận nguy cơ hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazide

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazide trên phụ nữ mang thai còn hạn chế, đặc biệt là 3 tháng đầu thai kỳ. Nghiên cứu trên động vật vẫn chưa đầy đủ. Hydrochlorothiazide qua được hàng rào nhau thai. Dựa trên cơ chế dược lý đối với hoạt động của hydrochlorothiazide, việc sử dụng nó trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể làm giảm lượng máu đến thai nhi – nhau thai và có thể gây ảnh hưởng cho thai nhi, trẻ sơ sinh như: chứng liệt ruột, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Phụ nữ cho con bú

Không có thông tin về việc sử dụng valsartan ở phụ nữ cho con bú. Hydrochlorothiazide được tiết vào sữa mẹ. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng Plazinide ở phụ nữ cho con bú và nên lựa chọn phác đồ điều trị khác có hồ sơ an toàn được thiết lập, nhất là khi mới sinh hoặc sinh non.

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Việc sử dụng Plazinide đôi khi có thể gây ra chóng mặt và mệt mỏi, bệnh nhân cần lưu ý khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác thuốc

➤ Tương tác liên quan đến cả valsartan và hydrochlorothiazide

Không nên phối hợp

Lithium: Sự gia tăng nồng độ lithium huyết thanh và độc tính có thể hồi phục đã được ghi nhận khi dùng đồng thời lithium với các chất ức chế men chuyển, đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thiazide bao gồm hydrochlorothiazide. Độ thanh thải của lithium giảm bởi thiazide, tăng nguy cơ ngộ độc lithium khi sử dụng đồng thời với Plazinide. Nếu việc kết hợp được chứng minh là cần thiết, nên theo dõi chặt chẽ nồng độ lithium trong huyết thanh.

Thận trọng khi phối hợp

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác: Tác dụng hạ huyết áp tăng lên khi dùng đồng thời Plazinide với các thuốc: Guanethidine, methyl dopa, thuốc giãn mạch, ACEi, ARBs, thuốc chẹn beta, thuốc chẹn kênh calci và DRIs.

Các amin giao cảm (noradrenalin, adrenalin): Plazinide làm giảm phản ứng với các amin giao cảm. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa được xác định.

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc COX – 2, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và NSAID không chọn lọc: Tác dụng hạ huyết áp của Plazinide có thể bị giảm khi dùng đồng thời với NSAID. Ngoài ra, việc dùng đồng thời này có thể làm tăng nguy cơ tổn thương chức năng thận và tăng kali huyết. Cần theo dõi chức năng thận khi bắt đầu phối hợp và khuyến bệnh nhân uống đủ nước.

➤ Tương tác liên quan đến valsartan

Phong bế kép hệ renin – angiotensin – aldosterone (RAAS): Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy phong bế kép hệ renin – angiotensin – aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp ACE, ARB hoặc aliskiren làm tăng tần suất ADR như hạ huyết áp quá mức, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) hơn so với việc sử dụng đơn trị từng thuốc này.

Không nên phối hợp

Chế phẩm bổ sung kali, chất thay thế muối chứa kali, thuốc lợi tiểu giữ kali và các thuốc khác gây tăng kali máu: Dùng đồng thời với valsartan có thể gây tăng kali huyết. Nếu phải dùng, cần theo dõi nồng độ kali trong máu.

Các chất vận chuyển: Dữ liệu *in vitro* cho thấy valsartan là một cơ chất của chất vận chuyển thuốc vào bên trong gan OATP1B1/OATP1B3 và chất vận chuyển thuốc ra ngoài gan MRP2. Do đó, sử dụng đồng thời valsartan với các thuốc ức chế vận chuyển (như rifampin, cyclosporine) hoặc MRP2 (như ritonavir) có thể làm tăng nồng độ valsartan tương ứng trong tuần hoàn. Cần thận trọng khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị với các thuốc này.

Khác: Trong các nghiên cứu, không có tương tác lâm sàng được quan sát thấy khi dùng chung valsartan với: Cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

➤ Tương tác liên quan đến hydrochlorothiazide

Thận trọng khi kết hợp

Thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali: Dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu thải kali, thuốc nhuận tràng, corticosteroid, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G, dẫn xuất của acid salicylic có thể làm tăng nguy cơ hạ kali huyết của hydrochlorothiazide. Cần theo dõi nồng độ kali huyết khi dùng đồng thời Plazininide với các thuốc này.

Thuốc gây xoắn đỉnh: Nguy cơ hạ kali huyết, nên thận trọng khi dùng đồng thời hydrochlorothiazide với các thuốc gây xoắn đỉnh, nhất là thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia, nhóm III và một vài thuốc chống loạn thần.

Thuốc ảnh hưởng đến nồng độ natri huyết thanh (như thuốc điều trị trầm cảm, thuốc an thần, thuốc chống đông kinh): Làm tăng tác động hạ natri huyết khi dùng đồng thời. Cần thận trọng khi dùng lâu dài.

Glycoside digitalis: Hạ kali huyết hoặc hạ magnesi huyết gây ra bởi thiazide có thể dẫn đến loạn nhịp tim liên quan đến glycoside digitalis.

Muối calci và vitamin D: Khi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazide bao gồm hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ calci huyết, nhất là ở những bệnh nhân có sẵn nguy cơ tăng calci huyết (như cường tuyến cận giáp, u ác tính) do tăng tái hấp thu calci ở ống thận.

Thuốc điều trị đái tháo đường đường uống và insulin: Dùng đồng thời với thiazide có thể ảnh hưởng đến sự dung nạp glucose. Có thể cần điều chỉnh liều các thuốc điều trị đái tháo đường. Cần thận trọng khi dùng cùng metformin vì nguy cơ nhiễm toan acid lactic do nguy cơ suy giảm chức năng thận liên quan đến hydrochlorothiazide.

Thuốc chẹn beta và diazoxide: Nguy cơ tăng đường huyết khi dùng đồng thời.

Các amin giao cảm (noradrenalin): Tác dụng của các amin giao cảm có thể bị giảm.

Thuốc điều trị bệnh gút (probenecid, sulfinpyrazone, allopurinol): Điều chỉnh liều các thuốc uricosuric có thể cần thiết vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh. Có thể cần tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazone. Phối hợp allopurinol với thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide làm tăng tỷ lệ mắc phải các phản ứng quá mẫn.

Thuốc kháng cholinergic và thuốc ảnh hưởng đến nhu động dạ dày: Sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu thiazide có thể tăng do các thuốc kháng cholinergic (ví dụ như atropine, biperiden), do giảm nhu động dạ dày – ruột và tốc độ làm trống dạ dày. Ngược lại, các thuốc tăng nhu động như cisapride có thể làm giảm sinh khả dụng của các loại thuốc lợi tiểu thiazide.

Amantadine: Thiazide bao gồm hydrochlorothiazide, có thể làm tăng tác dụng không mong muốn của amantadin.

Nhựa trao đổi ion: Cholestyramin và colestipol làm giảm hấp thu và có thể gây giảm hiệu quả điều trị của hydrochlorothiazide. Nên uống hydrochlorothiazide trước ít nhất 4 giờ và sau 4 – 6 giờ khi sử dụng các thuốc trên.

Thuốc gây độc tế bào: Việc sử dụng đồng thời hydrochlorothiazide với các thuốc độc tế bào (như cyclophosphamide, methotrexate) gây tăng độc tính tủy xương.

Thuốc giãn cơ không khử cực (tubocurarine): Hydrochlorothiazide có thể làm tăng tiềm lực của các thuốc giãn cơ không khử cực.

Ciclosporin: Dùng đồng thời với ciclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric và các biến chứng liên quan đến bệnh gút.

Barbiturate, ma túy và rượu: Dùng đồng thời làm tăng tác dụng hạ huyết áp và/hoặc dẫn tới hạ huyết áp thể đứng.

Methyldopa: Đã có báo cáo riêng biệt về thiếu máu tán huyết ở bệnh nhân sử dụng đồng thời methyldopa và hydrochlorothiazide.

Thuốc cản quang chứa iod: Trong trường hợp mất nước do dùng thuốc lợi tiểu, có nguy cơ cao suy thận cấp tính, đặc biệt khi dùng các thuốc cản quang chứa iod liều cao. Bệnh nhân nên được bù nước trước khi sử dụng các thuốc trên.

9.2. Tương kỵ của thuốc

Do chưa có các nghiên cứu về tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

ADR trong các thử nghiệm lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng ghi nhận thường xuyên xảy ra hơn khi phối hợp valsartan và hydrochlorothiazide so với giả dược, các báo cáo đơn lẻ sau khi thuốc lưu hành được trình bày dưới đây theo phân loại hệ cơ quan. Các ADR được biết xảy ra với từng thành phần riêng lẻ, nhưng không được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng có thể xảy ra trong quá trình điều trị với valsartan – hydrochlorothiazide.

Phân loại ADR: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$ tới $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ tới $< 1/1.000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); và Không rõ (do không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn)

Trong mỗi nhóm tần số phản ứng phụ được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

➤ Báo cáo ADR khi dùng phối hợp valsartan và hydrochlorothiazide

- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Mất nước (ít gặp).
- Thần kinh: Chóng mặt (rất hiếm gặp); Dị cảm (ít gặp); Ngất (không rõ).
- Mắt: Nhìn mờ (ít gặp).
- Tai và mê đạo: ù tai (ít gặp).
- Mạch máu: Hạ huyết áp (ít gặp).
- Hô hấp, ngực và trung thất: Ho (ít gặp); Phù phổi không liên quan đến tim (không rõ).
- Tiêu hóa: Tiêu chảy (rất hiếm gặp).
- Cơ xương và mô liên kết: Đau cơ (ít gặp); Đau khớp (rất hiếm gặp).
- Thận và tiết niệu: Suy thận (không rõ).
- Xét nghiệm: Tăng nồng độ acid uric, bilirubin, creatinine huyết thanh, hạ kali huyết, hạ natri huyết, tăng nồng độ BUN, giảm bạch cầu trung tính (không rõ).
- Toàn thân: Mệt mỏi (ít gặp).

Những thông tin bổ sung của từng thành phần riêng lẻ: ADR được ghi nhận ở mỗi thành phần riêng có thể làm tăng tác dụng không mong muốn của Plazinide; Tuy nhiên, chưa ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc sau khi thuốc lưu hành.

➤ Báo cáo ADR của thành phần valsartan:

- Máu và hệ bạch huyết: Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm tiểu cầu (không rõ).
- Hệ thống miễn dịch: Các phản ứng quá mẫn, phản ứng dị ứng, bệnh huyết thanh (không rõ).
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng nồng độ kali huyết, giảm natri huyết (không rõ).
- Tai và mê đạo: Chóng mặt (ít gặp).
- Mạch máu: Viêm mạch (không rõ).
- Tiêu hóa: Đau bụng (ít gặp).
- Gan mật: Tăng kết quả xét nghiệm chức năng gan (không rõ).
- Da và mô dưới da: Phù mạch, bóng rộp da, phát ban, ngứa (không rõ).
- Thận và tiết niệu: Suy thận (không rõ).

➤ Báo ADR của thành phần hydrochlorothiazide:

Hydrochlorothiazide đã được kê toa rộng rãi nhiều năm, thường ở liều cao hơn so với hàm lượng thuốc chứa trong Plazinide. Đã ghi nhận những ADR sau đây khi dùng đơn lẻ:

- *Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp):* Ung thư da không phải khối u ác tính (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy) (không rõ).
- *Máu và hệ bạch huyết:* Giảm tiểu cầu thỉnh thoảng có ban xuất huyết (hiếm gặp); Bệnh giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, suy tủy xương (rất hiếm gặp); Thiếu máu không tái tạo (không rõ).
- *Hệ miễn dịch:* Phản ứng quá mẫn (rất hiếm gặp).
- *Chuyển hóa và dinh dưỡng:* Hạ kali huyết, tăng lipid huyết chủ yếu ở liều cao (rất thường gặp); Tăng acid uric huyết, hạ natri huyết, hạ kali huyết (thường gặp); Tăng calci huyết, tăng đường huyết, glucose niệu và làm trầm trọng tình trạng đái tháo đường (hiếm gặp); Nhiễm kiềm chuyển hóa (rất hiếm gặp).
- *Tâm thần:* Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ (hiếm gặp).
- *Thần kinh:* Đau đầu, chóng mặt, dị cảm (hiếm gặp).
- *Mắt:* Giảm thị lực (hiếm gặp); Tràn dịch màng mạch, Glaucoma góc đóng cấp tính (không rõ).
- *Tim:* Loạn nhịp tim (hiếm gặp).
- *Mạch máu:* Hạ huyết áp thể đứng (thường gặp).
- *Hô hấp, ngực, trung thất:* Suy hô hấp, viêm phổi, phù phổi (rất hiếm gặp).
- *Tiêu hóa:* Chán ăn, buồn nôn, nôn (thường gặp); Táo bón, tiêu chảy, khó chịu ở đường tiêu hóa (hiếm gặp); Viêm tụy (rất hiếm gặp).
- *Gan mật:* Tắc mật hoặc vàng da (hiếm gặp).
- *Thận và tiết niệu:* Suy giảm chức năng thận, suy thận cấp (không rõ).
- *Da và mô dưới da:* Mày đay, các dạng phát ban (thường gặp); Nhạy cảm với ánh sáng (hiếm gặp); Viêm mạch hoại tử, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng ban da giống lupus ban đỏ, lupus ban đỏ (rất hiếm gặp); Hồng ban đa dạng (không rõ).
- *Cơ xương và mô liên kết:* Co thắt cơ (không rõ).
- *Sinh sản và tuyến vú:* Liệt dương (thường gặp).
- *Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc:* Sốt, suy nhược (không rõ).

Mô tả một vài phản ứng bất lợi chọn lọc

Ung thư da không phải khối u ác tính: Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, mối liên quan tích lũy phụ thuộc vào liều lượng giữa HCTZ và NMSC đã được quan sát thấy.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia. Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618, Fax: 024.3.9335642, Email: di.pvcenter@gmail.com

Hướng dẫn xử trí ADR

Đánh giá mức độ nghiêm trọng của ADR để quyết định hướng xử trí lâm sàng phù hợp.

Giảm liều hoặc ngừng thuốc trong điều kiện lâm sàng cho phép.

Thực hiện các biện pháp điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ, đảm bảo chức năng sống còn cho người bệnh.

11. Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều valsartan có thể gây hạ huyết áp nặng dẫn tới giảm ý thức, suy tuần hoàn và/hoặc sốc. Ngoài ra, những dấu hiệu và triệu chứng có thể xảy ra khi quá liều hydrochlorothiazide gồm buồn nôn, buồn ngủ, giảm thể tích máu, rối loạn điện giải, loạn nhịp tim, co thắt cơ.

Xử trí: Phương pháp điều trị phụ thuộc vào thời gian uống thuốc, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Đầu tiên cần ổn định trạng thái tuần hoàn cho bệnh nhân. Nếu hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân nằm ngửa, nhanh chóng bổ sung thể tích và muối. Valsartan không được loại trừ bởi

phương pháp thẩm tách vì gắn kết mạnh với protein huyết tương, trong khi đó, hydrochlorothiazide có thể được đào thải bằng thẩm tách máu.

12. Đặc tính dược lực học:

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

Phân loại ATC: C09DA03

Cơ chế tác động

Valsartan

Là thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (Ang II) có hoạt tính mạnh và đặc hiệu dùng đường uống. Nó tác động một cách chọn lọc lên thụ thể AT₁ chịu trách nhiệm đối với các tác dụng đã biết của angiotensin II. Nồng độ của angiotensin II trong huyết tương tăng lên sau khi thụ thể AT₁ bị ức chế bởi valsartan có thể kích thích thụ thể AT₂ không bị ức chế, có tác dụng làm cân bằng với tác dụng của thụ thể AT₁. Valsartan không cho thấy bất kỳ hoạt tính nào của chất chủ vận tại thụ thể AT₁ và có ái lực cao hơn nhiều (khoảng 20.000 lần) đối với thụ thể AT₁ so với thụ thể AT₂. Valsartan không ức chế hoặc gắn với thụ thể hormone nào hay kênh ion nào có ảnh hưởng tới vận mạch.

Valsartan không ức chế men chuyển angiotensin (còn được gọi là kininase II), có tác dụng chuyển angiotensin I thành angiotensin II và gây thoái hoá bradykinin. Vì không có tác dụng trên men chuyển angiotensin và không làm mạnh thêm bradykinin hoặc cơ chất P, nên các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II không gây ho.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trong đó valsartan được so sánh với một thuốc ức chế men chuyển angiotensin, tỷ lệ ho khan thấp hơn đáng kể ($P < 0,05$) ở bệnh nhân điều trị bằng valsartan (2,6%) so với bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (7,9%). Trong một thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân có tiền sử ho khan do dùng thuốc ức chế men chuyển, 19,5% bệnh nhân trong thử nghiệm đã dùng valsartan và 19% bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu thiazide bị ho so với 68,5% bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ($P < 0,05$).

Hydrochlorothiazide

Vị trí tác dụng của các thuốc lợi tiểu thiazide chủ yếu ở ống lượn xa. Trên vỏ thận nó gắn kết với một thụ thể có ái lực cao như là vị trí gắn kết chính cho tác dụng lợi tiểu thiazide và ức chế sự vận chuyển của NaCl ở ống lượn xa. Tác dụng này là thông qua sự ức chế vận chuyển Na⁺Cl⁻, có thể do cạnh tranh dành vị trí Cl⁻; do đó, ảnh hưởng tới cơ chế tái hấp thu chất điện giải: trực tiếp tăng bài tiết Na và Cl với mức tương đương nhau, gián tiếp làm lợi tiểu dẫn đến giảm thể tích huyết tương, kết quả làm tăng cường hoạt tính renin huyết tương, tăng cường bài tiết aldosterone, tăng lượng kali bài tiết qua nước tiểu và giảm kali trong huyết thanh. Mối liên hệ giữa renin – aldosterone qua trung gian Angiotensin II, do đó khi dùng đồng thời với valsartan, hạ kali máu sẽ ở mức thấp hơn so với chỉ dùng hydrochlorothiazide.

13. Các đặc tính về dược động học:

Phối hợp valsartan và hydrochlorothiazide:

Khi dùng phối hợp này, sinh khả dụng của hydrochlorothiazide giảm khoảng 30%; dược động học của valsartan không bị ảnh hưởng đáng kể. Những tương tác này không ảnh hưởng đến hiệu quả của phối hợp valsartan và hydrochlorothiazide, do các thử nghiệm lâm sàng đã xác định hiệu quả hạ huyết áp khi dùng phối hợp cao hơn so với khi dùng riêng lẻ từng thành phần hoặc khi dùng giả dược.

Valsartan

Hấp thu

Sau uống valsartan đơn liều, nồng độ đỉnh trong huyết tương của valsartan đạt được trong 2 – 4 giờ. Sinh khả dụng đường uống đạt 23%. Thức ăn ảnh hưởng đến nồng độ hấp thu của valsartan, làm giảm AUC khoảng 40% và giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 50%, nhưng nồng độ trong huyết tương sau khi uống 8 giờ tương tự nhau dù uống lúc đói hay no. Tuy nhiên, AUC giảm không kèm theo giảm tác dụng lâm sàng, do đó có thể uống valsartan trong hoặc ngoài bữa ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của valsartan sau khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 17 lít, cho thấy valsartan không phân bố rộng rãi vào các mô. Valsartan liên kết mạnh vào protein huyết tương (94 – 97%), chủ yếu là albumin huyết thanh.

Chuyển hóa

Valsartan không được chuyển hóa đáng kể, chỉ có 20% liều tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Một chất chuyển hóa hydroxy đã được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp (ít hơn 10% AUC của valsartan). Chất chuyển hóa này không có tác dụng dược lý.

Thải trừ

Valsartan được thải trừ theo nhiều pha ($t_{1/2\alpha} < 1$ giờ và $t_{1/2\beta}$ khoảng 9 giờ). Valsartan thải trừ chủ yếu vào phân (khoảng 83% liều dùng) và nước tiểu (khoảng 13% liều dùng), chủ yếu dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải valsartan huyết tương là khoảng 2 lít/giờ và độ thanh thải thận là 0,62 lít/giờ (khoảng 30% độ thanh thải toàn phần). Thời gian bán hủy của valsartan là 6 giờ.

Hydrochlorothiazide

Hấp thu

Sau khi uống, hydrochlorothiazide hấp thu nhanh (t_{max} khoảng 2 giờ), sinh khả dụng đạt 70%. AUC tỷ lệ thuận với liều dùng trong khoảng điều trị. Thức ăn có thể làm giảm hấp thu của thuốc.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến là 4 – 8 lít/kg.

Hydrochlorothiazide gắn kết với protein trong huyết tương (40 – 70%), chủ yếu là albumin huyết thanh. Hydrochlorothiazide cũng tích lũy trong hồng cầu cao hơn xấp xỉ gấp 3 lần trong huyết tương.

Chuyển hóa

Hydrochlorothiazide không được chuyển hóa.

Thải trừ

Thuốc được thải trừ chủ yếu ở dạng không đổi, thời gian bán thải từ 6 – 15 giờ. Không có thay đổi về dược động học hydrochlorothiazide khi dùng liều lặp lại và sự tích lũy liều tối thiểu khi dùng 1 lần/ngày. Hơn 95% liều hấp thu được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi:

Ở một số người, nồng độ valsartan máu hơi cao hơn so với người trẻ, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng.

Trên những dữ liệu còn hạn chế cho rằng hệ số thanh thải toàn thân của hydrochlorothiazide giảm ở cả người cao tuổi khỏe mạnh và tăng huyết áp so với người trẻ khỏe mạnh.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có GFR từ 30 – 70 ml/phút.

Không có dữ liệu về việc sử dụng Plazinide ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút) và bệnh nhân đang thẩm tách máu. Valsartan không được loại trừ bởi phương pháp thẩm tách vì gắn kết mạnh với protein huyết tương, trong khi đó, hydrochlorothiazide có thể được đào thải bằng thẩm tách máu.

Suy gan

Trong một thử nghiệm dược động học ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ ($n = 6$) đến trung bình ($n = 5$), nồng độ valsartan đã tăng lên khoảng 2 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh.

Không có dữ liệu về việc sử dụng valsartan ở bệnh nhân suy gan nặng. Suy gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của hydrochlorothizide.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3,6,10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

15. Điều kiện bảo quản, Hạn dùng, Tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: 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:

Công ty TNHH DRP Inter

Lô EB8, Đường số 19A, Khu công nghiệp Hiệp Phước

- Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, Tp. Hồ Chí Minh

