



Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

RIOSART HCT

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN:

Thành phần dược chất:

RIOSART HCT 80 + 12.5mg

Valsartan 80 mg

Hydrochlorothiazide 12,5 mg

RIOSART HCT 160 + 25mg

Valsartan 160 mg

Hydrochlorothiazide 25 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose, Crospovidone, Colloidal Anhydrous Silica, Talc tinh khiết, Magnesium Stearate, Pregelatinised starch, Opadry white 20A58878 (HMPC 2910/Hypromellose, hydroxypropyl cellulose, titanium dioxide).

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả:

RIOSART HCT 80 + 12.5mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, màu trắng đến trắng ngà, có khắc "VH1" trên một mặt, mặt còn lại trơn.

RIOSART HCT 160 + 25mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, màu trắng đến trắng ngà, có khắc "VH3" trên một mặt, mặt còn lại trơn.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng huyết áp ở người lớn, 18 tuổi trở lên.

Riosart HCT được sử dụng để điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân không được kiểm soát huyết áp đúng mức khi điều trị bằng phương pháp đơn trị liệu.

Riosart HCT có thể được sử dụng như điều trị khởi đầu ở những bệnh nhân có thể cần dùng nhiều thuốc để đạt được mục tiêu huyết áp. Sự lựa chọn Riosart HCT như điều trị khởi đầu cho cao huyết áp nên được dựa trên việc đánh giá tiềm năng lợi ích và nguy cơ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Liều dùng:

Liều khuyến cáo điều trị của Riosart HCT là một viên nén bao phim mỗi ngày. Để đạt được hiệu quả lâm sàng có thể dùng 80 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide hoặc 160 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide hoặc 320 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide hoặc 320 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide.

Đối với điều trị khởi đầu, liều khởi đầu thông thường của 160 mg valsartan /12,5 mg hydrochlorothiazide là mỗi ngày một lần. Liều dùng có thể được tăng lên sau 1-2 tuần với mức điều trị tối đa là một viên thuốc 320 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide một lần mỗi ngày khi cần thiết để kiểm soát huyết áp. Riosart HCT không được khuyến cáo như điều trị khởi đầu ở những bệnh nhân với sự suy giảm thể tích máu nội mạch.

Liều dùng hàng ngày tối đa là 320 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide.

Tác dụng hạ áp tối đa được quan sát thấy trong vòng từ 2 đến 4 tuần.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (tốc độ lọc cầu thận (GFR) ≥ 30 ml/phút). Do thành phần hydrochlorothiazide, thuốc bị chống chỉ định ở những bệnh nhân vô niệu và ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời valsartan và aliskiren ở những bệnh nhân suy thận (GFR < 60 mL/phút/1,73m²).

Đái tháo đường

Chống chỉ định sử dụng đồng thời valsartan và aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo đường.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa. Do thành phần hydrochlorothiazide, Riosart HCT nên được sử dụng đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân suy gan nặng. Do thành phần valsartan, Riosart HCT nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân bị rối loạn tắc nghẽn đường mật.

Trẻ em (dưới 18 tuổi)

Tính an toàn và hiệu quả của Riosart HCT chưa được xác định ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Cách dùng: Uống thuốc cùng với nước, có thể uống trong bữa ăn hoặc ngoài bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với hoạt chất, các thuốc là dẫn xuất của sulfonamide khác hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.
- Suy gan nặng, xơ gan mật và ứ mật.

- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút), vô niệu.
- Hạ kali máu, hạ natri máu, tăng calci máu và tăng uric máu có triệu chứng kháng trị.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc có chứa aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 mL/phút/1,73m²).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Những thay đổi chất điện giải trong huyết thanh

Valsartan

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các chế phẩm bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, chế phẩm thay thế muối có chứa kali, hoặc các thuốc làm tăng nồng độ kali (heparin, v.v...). Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali khi thích hợp.

Hydrochlorothiazide

Hạ kali máu đã được báo cáo khi điều trị với các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide. Khuyến cáo thường xuyên theo dõi nồng độ kali trong huyết thanh.

Việc điều trị với các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazide, có liên quan đến hạ natri máu và nhiễm kiềm do hạ clo máu. Các thiazid, bao gồm hydrochlorothiazide, làm tăng đào thải magesi qua nước tiểu dẫn đến hạ magesi máu. Sự đào thải calci bị giảm bởi các thuốc lợi tiểu thiazide. Điều này dẫn đến tăng calci máu. Vì vậy, đối với những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nên định kỳ xét nghiệm nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh.

Bệnh nhân giảm natri và/hoặc giảm thể tích

Bệnh nhân được nhận các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, nên được quan sát các dấu hiệu lâm sàng của mất cân bằng dịch hoặc điện giải.

Ở những bệnh nhân bị giảm natri và/hoặc giảm thể tích trầm trọng, như ở những bệnh nhân nhận thuốc lợi tiểu liều cao, có thể xuất hiện hạ huyết áp có triệu chứng ở một số trường hợp hiếm sau khi bắt đầu điều trị với valsartan + hydrochlorothiazide. Giảm natri và/hoặc giảm thể tích nên được điều chỉnh trước khi bắt đầu điều trị bằng phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide.

Bệnh nhân suy tim mạn tính trầm trọng hoặc các tình trạng khác gây kích thích hệ renin-angiotensin-aldosterone

Ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng), việc điều trị với các thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin có liên quan đến thiếu niệu và/hoặc tăng azot máu, và một số trường hợp hiếm bị suy thận cấp và/hoặc tử vong. Việc đánh giá bệnh nhân suy tim hoặc sau

nhồi máu cơ tim nên bao gồm đánh giá chức năng thận. Việc sử dụng phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân suy tim mạn tính nặng chưa được thiết lập.

Do đó, không thể loại trừ rằng do sự ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone, việc sử dụng valsartan + hydrochlorothiazide cũng có liên quan đến suy giảm chức năng thận. Không nên sử dụng phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

Không nên sử dụng phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide để điều trị tăng huyết áp ở những bệnh nhân hẹp động mạch thận một hoặc hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở bệnh nhân chỉ có một thận do có thể tăng urê máu và creatinine huyết thanh ở những bệnh nhân này.

Cường aldosterone nguyên phát

Không nên điều trị bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát bằng phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide do hệ renin – angiotensin của họ không được hoạt hóa.

Hẹp van 2 lá và van động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn

Như các thuốc giãn mạch khác, cần đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân hẹp van 2 lá hoặc van động mạch chủ, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn (HOCM).

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinine \geq 30mL/phút. Khuyến cáo định kỳ theo dõi nồng độ kali huyết thanh, creatinine và acid uric khi phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide được sử dụng ở những bệnh nhân suy thận.

Ghép thận

Hiện chưa có kinh nghiệm về tính an toàn của việc sử dụng phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân mới được ghép thận.

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình không kèm ứ mật, nên thận trọng khi sử dụng phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide. Nên sử dụng thận trọng các thiazide ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, do những thay đổi nhỏ về cân bằng điện giải và dịch có thể thúc đẩy hôn mê gan.

Tiền sử phù mạch

Phù mạch, bao gồm sung thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sung mắt, môi, cổ họng, và/hoặc lưỡi đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với

valsartan, một vài người trong số những bệnh nhân này trước đây đã bị phù mạch do các thuốc khác bao gồm cả các thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Nên ngừng phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide ngay lập tức ở những bệnh nhân phát triển phù mạch, và không nên tái sử dụng phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide nữa.

Lupus ban đỏ hệ thống

Các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, đã được báo cáo gây bùng phát hoặc kích hoạt lupus ban đỏ hệ thống.

Các rối loạn chuyển hóa khác

Các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, có thể thay đổi sự dung nạp glucose và làm tăng nồng độ cholesterol, triglyceride và acid uric trong huyết thanh. Ở những bệnh nhân đái tháo đường, có thể cần điều chỉnh liều của insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết dùng đường uống.

Các thiazide có thể làm giảm đào thải calci trong nước tiểu và gây tăng nhẹ và gián đoạn calci trong huyết thanh khi không có các rối loạn chuyển hóa calci đã biết khác. Tăng calci máu đáng kể có thể là bằng chứng của cường tuyến cận giáp tiềm ẩn. Nên ngừng các thiazide trước khi tiến hành các xét nghiệm về chức năng của tuyến cận giáp.

Nhạy cảm với ánh sáng

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo với các thuốc lợi tiểu thiazide. Nếu xuất hiện các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng trong quá trình điều trị, khuyến cáo ngừng điều trị. Nếu việc sử dụng thuốc lợi tiểu trở lại thật sự cần thiết, khuyến cáo bảo vệ các vùng da tránh tiếp xúc với ánh nắng hoặc tia UVA nhân tạo.

Phụ nữ có thai

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

Chung

Cần thận trọng ở những bệnh nhân từng quá mẫn với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác. Các phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazide thường xảy ra ở những bệnh nhân có cơ địa dị ứng và hen suyễn.

Cận thị cấp tính và glôcôm góc đóng cấp tính thứ phát, bong hắc mạc

Hydrochlorothiazide, một sulfonamide, có thể gây phản ứng đặc ứng, dẫn đến bong hắc mạc giảm thị trường, cận thị cấp thoáng qua và glôcôm góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp giảm thị lực hoặc đau mắt và xảy ra đặc trưng trong vòng vài giờ đến vài tuần từ khi bắt đầu dùng thuốc. Glôcôm góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn.

Điều trị chính là dùng hydrochlorothiazide càng sớm càng tốt. Xem xét điều trị y tế hoặc phẫu thuật nếu áp lực nội nhãn vẫn không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ dẫn đến glôcôm góc đóng cấp tính có thể gồm có tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

Chẹn kép hệ renin- angiotensin-aldosterone (RAAS)

Đã có các bằng chứng về việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tăng kali máu, và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo chẹn kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE, chẹn kép thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu liệu pháp chẹn kép được xem là hoàn toàn cần thiết, việc điều trị phải được giám sát bởi các bác sĩ chuyên khoa và cần theo dõi thường xuyên và chặt chẽ chức năng thận, các chất điện giải và huyết áp. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Ung thư da không hắc tố

Gia tăng nguy cơ ung thư da không hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] khi tăng tiếp xúc với liều tích lũy của hydrochlorothiazide đã được ghi nhận ở 2 nghiên cứu dịch tễ học dựa trên Dữ liệu đăng ký ung thư Quốc gia Đan Mạch. Các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng của hydrochlorothiazide có thể là cơ chế của NMSC.

Bệnh nhân đang dùng hydrochlorothiazide nên được thông báo về nguy cơ NMSC và được khuyến định kỳ kiểm tra da xem có sang thương nào mới hay không và nhanh chóng thông báo về bất kỳ nghi ngờ sang thương ở da nào. Các biện pháp phòng ngừa có thể thực hiện như hạn chế tiếp xúc với ánh nắng và tia UV, trong trường hợp có tiếp xúc, bệnh nhân nên được bảo vệ đầy đủ để hạn chế nguy cơ ung thư da. Các sang thương nghi ngờ ở da nên được kiểm tra nhanh chóng, bao gồm xét nghiệm mô bệnh học của mẫu sinh thiết. Có thể cần xem xét lại việc sử dụng hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân đã từng mắc NMSC trước đó.

Nhiễm độc hô hấp cấp

Các trường hợp nhiễm độc hô hấp rất hiếm và trầm trọng, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) đã được báo cáo sau khi dùng hydrochlorothiazide. Phù phổi thường phát triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi dùng hydrochlorothiazide. Triệu chứng khởi đầu bao gồm

khó thở, sốt, suy hô hấp và hạ huyết áp. Nếu chẩn đoán nghi ngờ ARDS, nên ngừng thuốc và điều trị phù hợp. Không nên dùng hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân có tiền sử ARDS sau khi dùng hydrochlorothiazide.

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 (AIIRA) trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Chứng cứ dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên, không loại trừ nguy cơ tăng lên dù nhỏ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học có kiểm soát về nguy cơ đối với thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II (AIIRA), nhóm thuốc này vẫn có những nguy cơ tương tự. Trừ khi việc tiếp tục điều trị với AIIRA được cho là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch có thai nên thay đổi sang các thuốc điều trị tăng huyết áp thay thế khác mà tính an toàn trong thai kỳ đã được thiết lập. Khi phát hiện có thai, nên ngừng điều trị với AIIRA ngay lập tức và nên bắt đầu điều trị bằng thuốc thay thế khác nếu thích hợp.

Phơi nhiễm với các thuốc AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ được biết là gây độc tính ở thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương) và độc tính cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Khi xảy ra phơi nhiễm với AIIRA từ ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ, khuyến cáo siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ.

Trẻ em có mẹ dùng AIIRA nên được giám sát chặt chẽ về hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazide

Kinh nghiệm với hydrochlorothiazide trong thai kỳ, đặc biệt là trong ba tháng đầu, còn hạn chế. Các nghiên cứu ở động vật chưa đầy đủ. Hydrochlorothiazide qua được nhau thai. Dựa vào cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazide, việc sử dụng hydrochlorothiazide trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể làm tổn thương sự tưới máu nhau-thai và có thể gây ra các ảnh hưởng trên thai và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Phụ nữ cho con bú

Không có thông tin liên quan đến việc sử dụng valsartan trong thời kỳ cho con bú. Hydrochlorothiazide được tiết vào sữa người. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng phối hợp cố

định liều valsartan + hydrochlorothiazide trong thời kỳ cho con bú. Ưu tiên các thuốc điều trị thay thế với dữ liệu an toàn trong thời gian cho con bú tốt hơn, đặc biệt là trong thời kỳ cho trẻ sơ sinh hay trẻ sinh non bú.

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

Chưa có các nghiên cứu về tác động của việc dùng thuốc phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hay vận hành máy móc, nên lưu ý rằng thỉnh thoảng xảy ra buồn ngủ hay mệt mỏi.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác

Tương tác liên quan đến cả valsartan và hydrochlorothiazide

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời

Lithi

Tăng nồng độ lithi huyết thanh có hồi phục và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc các thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide. Do độ thanh thải thận của lithi bị giảm bởi các thiazide, độc tính của lithi có nguy cơ tăng lên sau khi dùng phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide. Nếu sự phối hợp được chứng minh là cần thiết, khuyến cáo giám sát cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời

Các thuốc chống tăng huyết áp khác

Thuốc phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide có thể làm tăng tác dụng của các thuốc có đặc tính chống tăng huyết áp khác (ví dụ như guanethidine, methyl dopa, thuốc giãn mạch, thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB), thuốc chẹn beta, thuốc chẹn kênh calci và thuốc ức chế tái hấp thu dopamine (DRI)).

Các amin làm tăng huyết áp (ví dụ noradrenaline, adrenaline)

Có khả năng giảm đáp ứng đối với amin gây tăng huyết áp. Ý nghĩa lâm sàng của ảnh hưởng này không chắc chắn và không đủ để loại trừ việc sử dụng các thuốc này.

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm chất ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (>3g/ngày) và NSAID không chọn lọc

Các NSAID có thể làm suy yếu tác dụng hạ huyết áp của cả chất đối kháng angiotensin II và hydrochlorothiazide khi dùng đồng thời. Hơn nữa, việc sử dụng đồng thời thuốc phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide và NSAID có thể làm xấu đi chức năng thận và tăng

nồng độ kali huyết thanh. Vì vậy, khuyến cáo giám sát chức năng thận khi bắt đầu điều trị, cũng như bù nước thích hợp cho bệnh nhân.

Các tương tác liên quan đến valsartan

Chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) với thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB), thuốc ức chế men chuyển hoặc aliskiren

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren liên quan đến tăng tần suất của các biến cố ngoại ý như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng một thuốc tác động lên hệ RAAS.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời

Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, các chế phẩm bổ sung kali, chế phẩm thay thế muối có chứa kali và các chất khác có thể làm tăng nồng độ kali

Nếu một thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali được xem là cần thiết khi phối hợp với valsartan, cần giám sát nồng độ kali trong huyết tương.

Các chất vận chuyển

Các dữ liệu *in vitro* cho thấy valsartan là một cơ chất của chất vận chuyển vào gan OATP1B1/OATP1B3 và chất vận chuyển ra khỏi tế bào gan MRP2. Vẫn chưa rõ mối liên hệ lâm sàng của phát hiện này. Việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế chất vận chuyển vào (như rifampin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra (như ritonavir) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân với valsartan. Cần chăm sóc phù hợp khi khởi đầu hoặc kết thúc việc điều trị đồng thời với các thuốc này.

Không tương tác

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc với valsartan, chưa phát hiện tương tác có ý nghĩa lâm sàng với valsartan hay với bất cứ thuốc nào sau đây: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. Digoxin và indomethacin có thể tương tác với thành phần hydrochlorothiazide trong phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide.

Các tương tác liên quan đến hydrochlorothiazide

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời

Các thuốc ảnh hưởng lên nồng độ kali trong huyết thanh

Tác dụng hạ kali của hydrochlorothiazide có thể tăng lên bởi việc sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali, corticosteroid, thuốc nhuận trường, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, salicylic acid và các dẫn xuất.

Nếu các thuốc này được kê đơn cùng với phối hợp valsartan + hydrochlorothiazide, cần giám sát nồng độ kali trong huyết tương.

Các thuốc có thể gây xoắn đỉnh

Do nguy cơ hạ kali máu, nên thận trọng khi sử dụng hydrochlorothiazide cùng với các thuốc có thể gây xoắn đỉnh, đặc biệt là các thuốc loạn nhịp nhóm Ia và nhóm III và một số thuốc chống loạn thần.

Các thuốc ảnh hưởng lên nồng độ của natri trong huyết thanh

Tác dụng hạ natri của thuốc lợi tiểu có thể được tăng cường bởi việc sử dụng đồng thời các thuốc như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc chống động kinh, v.v... Cần thận trọng khi sử dụng lâu dài các thuốc này.

Các digitalis glycoside

Hạ kali máu hoặc hạ magnesi máu do thiazide có thể xuất hiện như tác dụng không mong muốn thúc đẩy khởi phát loạn nhịp tim do digitalis.

Các muối calci và vitamin D

Việc sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide, gồm hydrochlorothiazide, kèm với vitamin D hay với các muối calci có thể làm tăng nồng độ calci trong huyết thanh. Việc sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazide với các muối calci có thể làm tăng calci máu ở những bệnh nhân dễ bị tăng calci máu (như cường cận giáp, các tình trạng điều hòa bởi vitamin D hoặc ác tính) bởi sự tái hấp thu calci trong ống thận.

Thuốc chống đái tháo đường (insulin và các thuốc dùng đường uống)

Thiazide có thể thay đổi dung nạp glucose. Có thể cần phải chỉnh liều của thuốc chống đái tháo đường.

Nên thận trọng khi sử dụng metformin vì nguy cơ nhiễm toan acid lactic do suy giảm chức năng thận liên quan đến hydrochlorothiazide.

Thuốc chẹn beta và diazoxide

Việc sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, với thuốc chẹn beta có thể làm tăng nguy cơ tăng đường huyết. Các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, có thể tăng cường tác dụng tăng đường huyết của diazoxide.

Các thuốc được sử dụng trong điều trị gout (probenecid, sulfipyrazone và allopurinol)

Việc điều chỉnh liều các thuốc làm tăng acid uric niệu có thể là cần thiết vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ của acid uric trong huyết thanh. Có thể cần thiết tăng liều của probenecid hay sulfipyrazone. Dùng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, có thể làm tăng tỉ lệ của các phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Các thuốc kháng cholinergic và các thuốc ảnh hưởng lên nhu động dạ dày

Sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu loại thiazide có thể tăng lên do các thuốc kháng cholinergic (atropine, biperiden), rõ ràng là do giảm nhu động dạ dày-ruột và tốc độ làm trống dạ dày. Ngược lại, các thuốc làm tăng nhu động như cisapride có thể làm giảm sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu loại thiazide.

Amantadine

Các thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn do amantadine.

Resin trao đổi ion

Sự hấp thu thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, bị suy giảm bởi cholestyramine hoặc cholestipol. Điều này có thể dẫn đến tác dụng dưới điều trị của các thuốc lợi tiểu thiazide. Tuy nhiên, sử dụng hydrochlorothiazide lệch thời gian so với resin như dùng hydrochlorothiazide ít nhất 4 giờ trước hoặc 4-6 giờ sau khi dùng resin có thể hạn chế sự tương tác.

Các thuốc gây độc tế bào

Các thiazide, gồm hydrochlorothiazide, có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của các chất gây độc tế bào (như cyclophosphamide, methotrexate) và làm tăng tác dụng ức chế tủy xương của chúng.

Các thuốc giãn cơ xương không khử cực (như tubocurarine)

Các thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, tăng cường tác dụng của các thuốc giãn cơ xương như các dẫn xuất curare.

Ciclosporin

Điều trị đồng thời với ciclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và biến chứng của gout.

Alcohol, barbiturate hoặc thuốc gây nghiện

Việc sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazide với các chất cũng có tác dụng hạ huyết áp (như giảm hoạt động của hệ thần kinh giao cảm trung ương hoặc tác dụng giãn mạch trực tiếp) có thể tăng cường hạ huyết áp tư thế.

Methyldopa

Có những báo cáo riêng lẻ về thiếu máu tan huyết ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với methyldopa và hydrochlorothiazide.

Thuốc cản quang iod

Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, có sự gia tăng nguy cơ suy thận cấp tính, đặc biệt là ở những liều cao của sản phẩm chứa iod. Bệnh nhân nên được bù nước trước khi dùng thuốc.

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và các phát hiện cận lâm sàng thường gặp hơn với valsartan + hydrochlorothiazide so với giả dược và các báo cáo hậu mại riêng lẻ được trình bày dựa theo phân loại theo hệ cơ quan. Các tác dụng ngoại ý được biết xảy ra với từng thành phần nhưng không được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng có thể xảy ra trong khi điều trị với valsartan + hydrochlorothiazide.

Các phản ứng ngoại ý

Các phản ứng ngoại ý được xếp theo tần suất, những phản ứng ngoại ý thường gặp nhất được xếp trước, sử dụng quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ tần suất (không thể ước đoán tần suất từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng ngoại ý được xếp theo thứ tự giảm dần của mức độ trầm trọng.

Bảng 1: Tần suất của các phản ứng ngoại ý với valsartan/hydrochlorothiazide

| | |
|------------------------------------------|-----------|
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng | |
| Ít gặp | Mất nước |
| Rối loạn hệ thần kinh | |
| Rất hiếm gặp | Chóng mặt |
| Ít gặp | Dị cảm |
| Chưa rõ tần suất | Ngất |
| Rối loạn mắt | |
| Ít gặp | Nhìn mờ |
| Rối loạn tai và mê đạo | |
| Ít gặp | Ù tai |

| | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn mạch | |
| Ít gặp | Hạ huyết áp |
| Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất | |
| Ít gặp | Ho |
| Chưa rõ tần suất | Phù phổi không do tim |
| Rối loạn tiêu hóa | |
| Rất hiếm gặp | Tiêu chảy |
| Rối loạn cơ xương và mô liên kết | |
| Ít gặp | Đau cơ |
| Rất hiếm gặp | Đau khớp |
| Rối loạn thận và tiết niệu | |
| Chưa rõ tần suất | Suy giảm chức năng thận |
| Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc | |
| Ít gặp | Mệt mỏi |
| Xét nghiệm | |
| Chưa rõ tần suất | Tăng acid uric huyết thanh, tăng bilirubin huyết thanh và creatinine huyết thanh, hạ kali máu, hạ natri máu, tăng nitơ urê máu, giảm bạch cầu trung tính. |

Thông tin bổ sung đối với từng thành phần

Các phản ứng ngoại ý đã được báo cáo trước đó với từng thành phần cũng có thể là tác dụng ngoại ý của phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide, ngay cả khi không được ghi nhận trên lâm sàng hoặc hậu mại.

Bảng 2: Tần suất của phản ứng ngoại ý với valsartan

| | |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết | |
| Chưa rõ tần suất | Giảm haemoglobin, giảm haematocrit, giảm tiểu cầu |
| Rối loạn hệ miễn dịch | |
| Chưa rõ tần suất | Các phản ứng quá mẫn/dị ứng khác gồm bệnh huyết thanh |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng | |
| Chưa rõ tần suất | Tăng kali huyết thanh, giảm natri huyết |
| Rối loạn tai và mê đạo tai | |
| Ít gặp | Chóng mặt |
| Rối loạn mạch | |
| Chưa rõ tần suất | Viêm mạch |

| | |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| Rối loạn tiêu hóa | |
| Chưa rõ tần suất | Đau bụng |
| Rối loạn gan mật | |
| Chưa rõ tần suất | Tăng giá trị xét nghiệm chức năng gan |
| Rối loạn da và mô dưới da | |
| Chưa rõ tần suất | Phù mạch, viêm da bóng nước, phát ban, ngứa |
| Rối loạn thận và tiết niệu | |
| Chưa rõ tần suất | Suy thận |

Hydrochlorothiazide đã được kê đơn rộng rãi trong nhiều năm, thường là với liều cao hơn trong phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide. Các phản ứng ngoại ý dưới đây đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị đơn độc với các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide.

Bảng 3: Tần suất của các phản ứng ngoại ý với hydrochlorothiazide

| | |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm nang và polyp) | |
| Chưa rõ tần suất | Ung thư da không hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy) |
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết | |
| Hiếm gặp | Giảm tiểu cầu thỉnh thoảng có ban xuất huyết |
| Rất hiếm gặp | Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, suy tủy xương |
| Chưa rõ tần suất | Thiếu máu bất sản |
| Rối loạn hệ miễn dịch | |
| Rất hiếm gặp | Phản ứng quá mẫn |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng | |
| Rất thường gặp | Hạ kali máu, tăng lipid máu (chủ yếu ở liều cao) |
| Thường gặp | Hạ natri máu, hạ magesi máu, tăng acid uric máu |
| Hiếm gặp | Tăng calci máu, tăng đường huyết, tăng glucose niệu, và trầm trọng hơn các tình trạng chuyển hóa do đái tháo đường |
| Rất hiếm gặp | Nhiễm kiềm do hạ clo máu |
| Rối loạn tâm thần | |
| Hiếm gặp | Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ |
| Rối loạn hệ thần kinh | |
| Hiếm gặp | Nhức đầu, chóng mặt, dị cảm |

| | |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn mắt | |
| Hiếm gặp | Suy giảm thị giác |
| Chưa rõ tần suất | Bong hắc mạc, glôcôm góc đóng cấp tính |
| Rối loạn tim | |
| Hiếm gặp | Loạn nhịp tim |
| Rối loạn mạch | |
| Thường gặp | Hạ huyết áp tư thế |
| Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất | |
| Rất hiếm gặp | Hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), suy hô hấp gồm viêm phổi và phù phổi |
| Rối loạn tiêu hóa | |
| Thường gặp | Mất cảm giác ngon miệng, buồn nôn và nôn nhẹ |
| Hiếm gặp | Táo bón, khó chịu dạ dày-ruột, tiêu chảy |
| Rất hiếm gặp | Viêm tụy |
| Rối loạn gan mật | |
| Hiếm gặp | Ứ mật trong gan hoặc vàng da |
| Rối loạn thận và tiết niệu | |
| Chưa rõ tần suất | Rối loạn chức năng thận, suy thận cấp |
| Rối loạn da và mô dưới da | |
| Thường gặp | Mày đay và các dạng phát ban khác |
| Hiếm gặp | Nhạy cảm với ánh sáng |
| Rất hiếm gặp | Viêm mạch hoại tử và hoại tử thượng bì nhiễm độc, phản ứng giống lupus ban đỏ da, hoạt hóa lupus ban đỏ da |
| Chưa rõ tần suất | Hồng ban đa dạng |
| Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc | |
| Chưa rõ tần suất | Sốt, suy nhược |
| Rối loạn cơ xương và mô liên kết | |
| Chưa rõ tần suất | Co thắt cơ |
| Rối loạn hệ sinh sản và vú | |
| Thường gặp | Bất lực |

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Ung thư da không hắc tố: dựa trên các dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ, đã ghi nhận mối liên hệ phụ thuộc vào liều tích lũy giữa hydrochlorothiazide và NMSC.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng:

Quá liều với valsartan có thể dẫn đến tụt huyết áp đáng kể, có thể dẫn đến giảm nhận thức, trụy tuần hoàn và/hoặc sốc. Thêm vào đó, các dấu hiệu và triệu chứng sau đây có thể xảy ra do quá liều hydrochlorothiazide: buồn nôn, buồn ngủ, giảm thể tích máu và rối loạn điện giải có liên quan đến loạn nhịp tim và co thắt cơ.

Điều trị:

Các biện pháp điều trị phụ thuộc vào thời gian uống thuốc và loại và mức độ trầm trọng của triệu chứng, sự ổn định của tuần hoàn là quan trọng nhất.

Nếu xảy ra hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nhanh chóng bổ sung muối và dịch.

Valsartan không được đào thải bằng thẩm phân máu do gắn kết mạnh với protein huyết tương, trong khi đó hydrochlorothiazide có thể được đào thải bằng thẩm phân máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: thuốc lợi tiểu và đối kháng thụ thể angiotensin II, valsartan và thuốc lợi tiểu

Mã ATC: C09DA03

Valsartan/hydrochlorothiazide

Valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg:

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, phân bố ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất ở những bệnh nhân không được kiểm soát thỏa đáng với hydrochlorothiazide 12,5 mg, huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình được ghi nhận giảm nhiều hơn đáng kể đối với phối hợp valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) so với hydrochlorothiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) và hydrochlorothiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Thêm vào đó, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng (huyết áp tâm trương <90 mmHg hoặc giảm ≥ 10 mmHg) lớn hơn đáng kể với valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (60%) so với hydrochlorothiazide 12,5 mg (25%) và hydrochlorothiazide 25 mg (27%).

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, phân bố ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất ở những bệnh nhân không được kiểm soát thỏa đáng với valsartan 80 mg, huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình được ghi nhận giảm nhiều hơn đáng kể đối với phối hợp valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) so với valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) và valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Thêm vào đó, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng (huyết

áp tâm trương <90 mmHg hoặc giảm ≥ 10 mmHg) lớn hơn đáng kể với valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (51%) so với valsartan 80 mg (36%) và valsartan 160 mg (37%).

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, phân bố ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược, thử nghiệm thiết kế giai thừa so sánh nhiều phối hợp liều của valsartan/hydrochlorothiazide với các thành phần tương ứng, huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình được ghi nhận giảm nhiều hơn đáng kể đối với phối hợp valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) so với giả dược (1,9/4,1 mmHg) và cả hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), và valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Thêm vào đó, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng (huyết áp tâm trương <90 mmHg hoặc giảm ≥ 10 mmHg) lớn hơn đáng kể với valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg (64%) so với giả dược (29%) và hydrochlorothiazide (41%).

Valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg và 160/25 mg:

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, phân bố ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất ở những bệnh nhân không được kiểm soát thỏa đáng với hydrochlorothiazide 12,5 mg, huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình được ghi nhận giảm nhiều hơn đáng kể đối với phối hợp valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) so với hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Thêm vào đó, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng (huyết áp tâm trương <90 mmHg hoặc giảm ≥ 10 mmHg) lớn hơn đáng kể với valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50%) so với hydrochlorothiazide 25 mg (25%).

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, phân bố ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất ở những bệnh nhân không được kiểm soát thỏa đáng với valsartan 160 mg, huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình được ghi nhận giảm nhiều hơn đáng kể đối với phối hợp valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) và valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) so với valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Thêm vào đó, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng (huyết áp tâm trương <90 mmHg hoặc giảm ≥ 10 mmHg) lớn hơn đáng kể với valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68%) và 160/12,5 mg (62%) so với valsartan 160 mg (49%).

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, phân bố ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược, thử nghiệm thiết kế giai thừa so sánh nhiều phối hợp liều của valsartan/hydrochlorothiazide với các thành phần tương ứng, huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình được ghi nhận giảm nhiều hơn đáng kể ở phối hợp valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) và 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) so với giả dược (1,9/4,1 mmHg) và các thành phần tương ứng, như hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg), và valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Thêm vào đó, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng (huyết

áp tâm trương <90 mmHg hoặc giảm ≥ 10 mmHg) lớn hơn đáng kể với valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81%) và valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76%) so với giả dược (29%) và các thành phần tương ứng, như hydrochlorothiazide 12,5 mg (41%) và valsartan 160 mg (59%).

Valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg, 160/12,5 mg và 160/25 mg:

Sự giảm phụ thuộc vào liều của kali huyết thanh xuất hiện trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với valsartan + hydrochlorothiazide. Giảm kali huyết thanh thường gặp hơn ở những bệnh nhân nhận 25 mg hydrochlorothiazide so với những người nhận 12,5 mg hydrochlorothiazide. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát với valsartan/hydrochlorothiazide, tác dụng hạ kali của hydrochlorothiazide bị giảm bởi tác dụng giữ kali của valsartan.

Hiện chưa rõ lợi ích của valsartan khi phối hợp với hydrochlorothiazide trên tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do tim mạch.

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy điều trị lâu dài với hydrochlorothiazide làm giảm nguy cơ mắc và tử vong do tim mạch.

Valsartan:

Valsartan là một thuốc đối kháng thụ thể có hoạt tính và đặc hiệu đối với angiotensin II (Ang II) dùng đường uống. Thuốc tác dụng chọn lọc trên thụ thể phụ AT₁, chịu trách nhiệm cho các tác dụng đã biết của angiotensin II. Tăng nồng độ của Ang II sau khi chặn thụ thể AT₁ với valsartan có thể kích thích thụ thể AT₂ không bị chặn, đối trọng với tác dụng của thụ thể AT₁. Valsartan không thể hiện tác dụng chủ vận một phần đối với thụ thể AT₁ và có ái lực mạnh hơn (khoảng 20.000 lần) đối với thụ thể AT₁ so với thụ thể AT₂. Không rõ valsartan có gắn kết hay chặn các thụ thể hormon khác hoặc các kênh ion đã biết quan trọng đối với việc điều hòa tim mạch hay không.

Valsartan không ức chế ACE, còn gọi là kininase II, vốn chuyển angiotensin I thành angiotensin II và thoái biến bradykinin. Do không có ảnh hưởng lên ACE và không tăng cường bradykinin hoặc chất P, các thuốc đối kháng angiotensin II hầu như không gây ho. Trong các thử nghiệm lâm sàng mà valsartan được so sánh với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), tỷ lệ ho khan thấp hơn đáng kể ($P < 0,05$) ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng valsartan so với nhóm điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin (2,6% so với 7,9%). Trong một thử nghiệm lâm sàng với nhóm bệnh nhân có tiền sử ho khan khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, 19,5% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan và 19% bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide bị ho so với 68,5% bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin ($P < 0,05$).

IND
N PH
ĐẠI D
THÀN
CHÍ
3 *

Sử dụng valsartan ở những bệnh nhân tăng huyết áp dẫn đến giảm huyết áp mà không ảnh hưởng lên nhịp tim. Ở hầu hết bệnh nhân, sau khi uống liều đơn, hoạt tính chống tăng huyết áp khởi phát trong vòng 2 giờ, và giảm huyết áp đạt đỉnh trong vòng 4-6 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài trên 24 giờ sau khi dùng thuốc. Trong quá trình dùng liều lặp lại, giảm huyết áp tối đa với bất kỳ liều nào thường đạt được trong vòng 2 – 4 tuần và duy trì khi điều trị lâu dài. Khi kết hợp với hydrochlorothiazide, huyết áp được giảm thêm đáng kể.

Đột ngột ngừng valsartan không gây tăng huyết áp dội ngược hoặc các biến cố lâm sàng khác. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường týp 2 và microalbumin niệu, valsartan làm giảm sự đào thải albumin trong nước tiểu. Nghiên cứu MARVAL đã đánh giá sự giảm đào thải albumin niệu (UAE) với valsartan (80-160 mg dùng 1 lần/ngày) so với amlodipine (5-10 mg dùng 1 lần/ngày), ở 332 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 (độ tuổi trung bình: 58 tuổi; 265 nam giới) với microalbumin niệu (valsartan: 58 µg/phút; amlodipine: 55,4 µg/phút), huyết áp bình thường hoặc cao và chức năng thận được bảo tồn (creatinine máu <120 µmol/l). Tại tuần 24, UAE đã giảm ($p < 0,001$) khoảng 42% (-24,2 µg/phút; khoảng tin cậy 95%: -40,4 đến -19,1) với valsartan và khoảng 3% (-1,7 µg/phút; khoảng tin cậy 95%: -5,6 đến 14,9) với amlodipine mặc dù tốc độ giảm huyết áp ở hai nhóm tương tự nhau. Nghiên cứu DROP cũng đã đánh giá hiệu quả của valsartan trong giảm UAE ở 391 bệnh nhân tăng huyết áp (huyết áp = 150/88 mmHg) với bệnh nhân đái tháo đường týp 2, albumin niệu (trung bình = 102 µg/phút; 20-700 µg/phút) và chức năng thận được bảo tồn (creatinine huyết thanh trung bình = 80 µmol/l). Bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa để nhận một trong 3 liều valsartan (160, 320 và 640 mg dùng 1 lần/ngày) và điều trị trong 30 tuần. Mục đích của nghiên cứu là xác định liều tối ưu của valsartan trong giảm UAE ở những bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường týp 2. Ở tuần 30, tỷ lệ thay đổi UAE giảm đáng kể khoảng 36% so với ban đầu với valsartan 160 mg (khoảng tin cậy 95%: 22 đến 47%), và khoảng 44% với valsartan 320 mg (khoảng tin cậy 95%: 31 đến 54%). Valsartan 160-320 mg làm giảm UAE tương ứng trên lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường týp 2.

Khác: chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

Hai thử nghiệm lâm sàng lớn, ngẫu nhiên hóa, có đối chứng (ONTARGET và VA NEPHRON-D) đã nghiên cứu việc sử dụng phối hợp một thuốc ức chế ACE với một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

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

Những nghiên cứu này cho thấy không có tác dụng có lợi đáng kể trên kết cục và tỷ lệ tử vong do thận và/hoặc tim mạch, trong khi tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp khi so sánh với đơn trị liệu. Do tương tự về đặc tính dược lực học, những kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế ACE và chẹn thụ thể angiotensin II khác.

Do đó, không nên dùng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc bổ sung aliskiren vào điều trị chuẩn của một thuốc ức chế ACE và chẹn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này đã kết thúc sớm do gia tăng nguy cơ biến cố ngoại ý. Tử vong và đột quỵ do tim mạch thường gặp hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược và các biến cố ngoại ý và biến cố ngoại ý trầm trọng được quan tâm (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) thường gặp hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

Hydrochlorothiazide

Vị trí tác động của thuốc lợi tiểu thiazide chủ yếu là ở ống lượn xa. Có một thụ thể ái lực cao tại vỏ thận là vị trí gắn kết chủ yếu của thuốc lợi tiểu thiazide và của sự ức chế vận chuyển NaCl trong ống lượn xa. Kiểu tác dụng của các thiazide là thông qua sự ức chế đồng vận chuyển Na^+Cl^- bằng cách cạnh tranh tại vị trí của Cl^- , do đó ảnh hưởng lên cơ chế tái hấp thu điện giải: tăng trực tiếp sự đào thải natri và chloride ở mức độ xấp xỉ nhau, và giảm thể tích huyết tương gián tiếp thông qua tác dụng lợi tiểu, hậu quả là làm tăng tác dụng của renin trong huyết tương, bài tiết aldosterone và mất kali qua nước tiểu, và giảm kali máu. Mối liên hệ renin-aldosterone được điều hòa bởi angiotensin II, nên khi sử dụng đồng thời với valsartan, sự giảm kali trong huyết thanh ít trầm trọng hơn so với khi sử dụng một mình hydrochlorothiazide.

Ung thư da không hắc tố

Dựa trên các dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ, đã ghi nhận mối liên hệ phụ thuộc vào liều tích lũy giữa hydrochlorothiazide và NMSC. Một nghiên cứu trên 71.533 trường hợp BCC và 8.629 trường hợp SCC ghép cặp với quần thể đối chứng tương ứng 1.430.833 và 172.462 người. Việc sử dụng hydrochlorothiazide liều cao (tích lũy ≥ 50.000 mg) có liên quan với tỷ số chênh (OR) điều chỉnh là 1,29 (khoảng tin cậy 95% 1,23-1,35) đối với BCC và 3,98 (khoảng tin cậy 95%: 3,68-4,31) đối với SCC. Một mối liên hệ đáp ứng liều tích lũy rõ ràng đã được ghi nhận đối với cả BCC và SCC. Một nghiên cứu khác cho thấy mối liên hệ giữa ung thư môi (SCC) và tiếp xúc với hydrochlorothiazide: 633 trường hợp ung thư môi ghép cặp với quần thể đối chứng 63.067 người, sử dụng phương pháp lấy mẫu với rủi ro cho trước. Mối liên hệ

đáp ứng-liều tích lũy được xác định với OR được điều chỉnh là 2,1 (khoảng tin cậy 95%: 1,7-2,6) tăng lên đến OR 3,9 (3,0-4,9) đối với liều cao (~25,000 mg) và OR 7,7 (5,7-10,5) đối với liều tích lũy cao nhất (~100.000 mg).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Valsartan/hydrochlorothiazide:

Sinh khả dụng toàn thân của hydrochlorothiazide giảm xuống 30% khi dùng phối hợp với valsartan. Dược động của valsartan không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng phối hợp với hydrochlorothiazide. Sự tương tác này không ảnh hưởng tới sự phối hợp thuốc giữa valsartan và hydrochlorothiazide, bởi vì trong các nghiên cứu đối chứng trên lâm sàng cho thấy khi dùng phối hợp như trên thì tác dụng chống tăng huyết áp mạnh hơn hẳn so với dùng đơn lẻ từng thuốc hoặc so với giả dược.

Valsartan

Hấp thu:

Sau uống valsartan đơn độc, nồng độ đỉnh trong huyết tương của valsartan đạt được trong 2-4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 23%. Thức ăn làm giảm phơi nhiễm với valsartan (được đo bởi AUC) khoảng 40% và nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) khoảng 50%, mặc dù từ 8 giờ sau khi dùng thuốc, nồng độ valsartan tương tự nhau ở nhóm no và nhóm nhịn đói. Tuy nhiên, sự giảm AUC không kèm theo giảm tác dụng điều trị có ý nghĩa trên lâm sàng, do đó valsartan có thể được dùng kèm hoặc không kèm với thức ăn.

Phân bố:

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của valsartan sau khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 17 lít, chỉ ra rằng valsartan không được phân bố rộng rãi vào các mô. Valsartan gắn kết mạnh với protein huyết thanh (94-97%), chủ yếu là albumin huyết thanh.

Chuyển hóa:

Valsartan không được chuyển hóa mạnh do chỉ khoảng 20% liều dùng được tìm thấy dưới dạng các chất chuyển hóa. Một chất chuyển hóa hydroxy đã được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp (ít hơn 10% AUC valsartan). Chất chuyển hóa này là không có hoạt tính dược lý.

Thải trừ:

Valsartan có dược động học phân rã theo hàm số mũ đa bội ($t_{1/2\alpha} < 1$ giờ và $t_{1/2\beta}$ vào khoảng 9 giờ). Valsartan được thải trừ chủ yếu qua phân (khoảng 83% liều dùng) và nước tiểu (khoảng 13% liều dùng), chủ yếu là ở dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải của

valsartan trong huyết tương là khoảng 2 L/giờ và độ thanh thải ở thận là 0,62 L/giờ (khoảng 30% tổng số lượng giải phóng). Thời gian bán hủy của valsartan là 6 giờ.

Hydrochlorothiazide

Hấp thu:

Sự hấp thu hydrochlorothiazide diễn ra rất nhanh sau khi uống (t_{max} khoảng 2 giờ). AUC trung bình tăng tuyến tính và tỷ lệ theo liều dùng trong khoảng liều điều trị.

Ảnh hưởng của thức ăn trên sự hấp thu hydrochlorothiazide, nếu có, ít có ý nghĩa trên lâm sàng. Sinh khả dụng tuyệt đối của hydrochlorothiazide là 70% sau khi uống.

Phân bố:

Thể tích phân bố biểu kiến là 4-8 L/kg.

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

Thải trừ:

Hydrochlorothiazide được đào thải chủ yếu dưới dạng thuốc không đổi. Hydrochlorothiazide được đào thải khỏi huyết tương với thời gian bán thải trung bình từ 6 đến 15 giờ ở giai đoạn đào thải pha cuối. Không có thay đổi về động học của hydrochlorothiazide khi dùng liều lặp lại, và sự tích lũy là tối thiểu với liều một lần/ngày. Hơn 95% liều hấp thu được bài tiết theo nước tiểu dưới dạng không đổi. Độ thanh thải thận gồm lọc thụ động và bài tiết chủ động vào ống thận.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Tiếp xúc toàn thân với valsartan ở người lớn tuổi có phần cao hơn người trẻ, tuy nhiên điều này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Những dữ liệu còn hạn chế gợi ý rằng hệ số thanh thải toàn thân của hydrochlorothiazide giảm ở cả người lớn tuổi khỏe mạnh cũng như bệnh nhân tăng huyết áp lớn tuổi so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều đối với những bệnh nhân có GFR từ 30-70mL/phút.

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (GRF < 30mL/phút) và bệnh nhân đang thẩm tách, không có sẵn dữ liệu đối với phối hợp cố định liều valsartan + hydrochlorothiazide. Valsartan gắn kết mạnh với protein huyết tương và không bị loại bỏ bằng thẩm tách trong khi đó sự thanh thải hydrochlorothiazide đạt được do thẩm tách.

Khi có suy thận, nồng độ đỉnh trong huyết tương và giá trị AUC của hydrochlorothiazide tăng và tốc độ bài tiết qua nước tiểu giảm. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến trung bình, AUC hydrochlorothiazide tăng gấp 3 lần. Ở những bệnh nhân suy thận nặng, đã ghi nhận AUC tăng gấp 8 lần. Hydrochlorothiazide bị chống chỉ định ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan

Trong một nghiên cứu về dược động học của bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ (n=6) hoặc trung bình (n=5), mức độ tiếp xúc với valsartan tăng gần gấp đôi so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Không có số liệu về sử dụng valsartan cho bệnh nhân suy gan nặng. Bệnh gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của hydrochlorothiazide.

TÍNH AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Độc tính của phối hợp valsartan + hydrochlorothiazide sau khi uống đã được báo cáo ở chuột cống và khi đuoì sóc kéo dài đến 6 tháng. Không có phát hiện nào để có thể loại bỏ việc sử dụng thuốc này ở liều điều trị ở người.

Các thay đổi gây ra do phối hợp này trong các nghiên cứu độc tính mạn tính hầu như là do thành phần valsartan. Cơ quan đích bị độc tính là thận, phản ứng rõ rệt hơn ở khi đuoì sóc so với chuột cống. Sự phối hợp thuốc dẫn đến tổn thương thận (bệnh lý thận với tăng bạch cầu ưa bazơ ở ống thận, tăng urê huyết tương, creatinine huyết tương và kali huyết thanh, tăng thể tích nước tiểu và chất điện giải trong nước tiểu từ 30 mg/kg/ngày đối với valsartan + 9 mg/kg/ngày đối với hydrochlorothiazide ở chuột cống và 10 + 3 mg/kg/ngày ở khi đuoì sóc), có thể do thay đổi huyết động học ở thận. Những liều dùng này ở chuột cống lần lượt tương ứng với 0,9 và 3,5 lần liều khuyến cáo tối đa cho người của valsartan và hydrochlorothiazide tính theo mg/m². Những liều dùng này ở khi đuoì sóc lần lượt tương ứng với 0,3 và 1,2 lần liều khuyến cáo tối đa cho người của valsartan và hydrochlorothiazide tính theo mg/m². (Tính toán dựa vào liều uống valsartan 320 mg/ngày phối hợp với hydrochlorothiazide 25 mg/ngày và đối với bệnh nhân 60 kg).

Liều cao của phối hợp valsartan + hydrochlorothiazide gây giảm chỉ số hồng cầu (số lượng hồng cầu, haemoglobin, haematocrit, từ 100 + 31 mg/kg/ngày ở chuột cống và 30 + 9 mg/kg/ngày ở khi đuoì sóc). Những liều dùng này ở chuột cống lần lượt tương ứng với 3,0 và 12 lần liều tối đa khuyến cáo cho người của valsartan và hydrochlorothiazide tính theo mg/m². Những liều dùng này ở khi đuoì sóc lần lượt tương ứng với 0,9 và 3,5 lần liều tối đa khuyến cáo cho người của valsartan và hydrochlorothiazide tính theo mg/m². (Tính toán dựa vào liều uống valsartan 320 mg/ngày phối hợp với hydrochlorothiazide 25 mg/ngày và đối với bệnh nhân 60 kg).

Ở khi đuôi sóc, đã có báo cáo về tổn thương màng nhầy dạ dày (từ 30 + 9 mg/kg/ngày). Sự phối hợp cũng dẫn đến thận tăng sản động mạch hướng tâm (ở liều 600 + 188 mg/kg/ngày ở chuột cống và từ 30 + 9 mg/kg/ngày ở khi đuôi sóc). Những liều này ở khi đuôi sóc lần lượt tương ứng với 0,9 và 3,5 lần liều tối đa khuyến cáo cho người của valsartan và hydrochlorothiazide tính theo mg/m². Những liều này ở chuột cống lần lượt tương ứng với 18 và 73 lần liều tối đa khuyến cáo cho người của valsartan và hydrochlorothiazide tính theo mg/m². (Tính toán dựa vào liều uống valsartan 320 mg/ngày phối hợp với hydrochlorothiazide 25 mg/ngày và đối với bệnh nhân 60 kg).

Các tác dụng được đề cập ở trên có lẽ là do tác động dược lý của valsartan liều cao (chẹn sự ức chế phóng thích renin gây ra bởi angiotensin II, với sự kích thích tế bào sản xuất renin) và cũng xảy ra với các thuốc ức chế ACE. Các phát hiện này có lẽ không tương quan với việc sử dụng các liều điều trị của valsartan ở người.

Phối hợp valsartan + hydrochlorothiazide không được kiểm tra về tính sinh đột biến, đứt gãy nhiễm sắc thể hay tính sinh ung thư, vì không có bằng chứng của sự tương tác giữa hai thành phần này. Tuy nhiên, các thử nghiệm này đã được báo cáo riêng biệt đối với valsartan và hydrochlorothiazide, và không có bằng chứng của tính sinh đột biến, đứt gãy nhiễm sắc thể hay khả năng gây ung thư.

Ở chuột cống, liều gây độc trên chuột mẹ của valsartan (600 mg/kg/ngày) trong những ngày cuối của thai kỳ và thời kỳ cho con bú làm giảm khả năng sống sót, cân nặng và làm chậm sự phát triển (bong loa tai và mở ống tai) ở con non. Những liều này ở chuột cống (600 mg/kg/ngày) là khoảng 18 lần liều tối đa khuyến cáo cho người tính theo mg/m² (tính toán dựa vào liều uống 320 mg/ngày và bệnh nhân 60 kg). Các phát hiện tương tự đã được báo cáo với valsartan + hydrochlorothiazide ở chuột cống và thỏ. Trong các nghiên cứu sự phát triển phôi-thai (giai đoạn II) với valsartan + hydrochlorothiazide ở chuột cống và thỏ, không có bằng chứng của quái thai; tuy nhiên, độc tính trên thai nhi liên quan đến độc tính ở mẹ đã được ghi nhận.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: NSX

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED

Village Ganguwala, Paonta Sahib-173025, District Sirmour, Himachal Pradesh, Ấn Độ.