

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SA VI (**SaViPharm J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM

ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

Mẫu hộp



THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa :
 Valsartan 80 mg
 Hydrochlorothiazide 12.5 mg
 Tỷ được vừa đủ 1 viên

CHỈ ĐỊNH - CHỐNG CHỈ ĐỊNH - LIỀU LƯỢNG - CÁCH DÙNG - THẬN TRỌNG - TÁC DỤNG PHỤ :
 Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.
 Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN : TCCS

SĐK / Reg. No. :

Số lô SX / Batch No. :

Ngày SX / Mfg. Date :

Hạn dùng / Exp. Date :

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG ĐỂ XA TẦM TAY CỦA TRẺ EM

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 09 / 09 / 2015

Rx Prescription only medicine

SaVi Valsartan Plus HCT
Valsartan 80 mg
Hydrochlorothiazide 12.5 mg

BOX OF 3 BLISTERS
x 10 FILM-COATED TABLETS

COMPOSITION : Each tablet contains :
 Valsartan 80 mg
 Hydrochlorothiazide 12.5 mg
 Excipients q.s. for 1 tablet

INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS - DOSAGE - ADMINISTRATION - PRECAUTIONS - SIDE EFFECTS : See enclosed leaflet.

STORAGE : Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.

SPECIFICATION :
Manufacturer's



**READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 30 tháng 12 năm 2013
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

Viên nén bao phim

SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5

THÀNH PHẦN

- Valsartan..... 80,0mg
- Hydrochlorothiazid 12,5mg
- Tá dược vừa đủ 1 viên

(Microcrystalline cellulose 101, pregelatinised starch, sodium croscarmellose, sodium starch glycolat, polysorbat 80, magnesi stearat, colloidal silicon dioxyd, hydroxypropylmethyl cellulose 606, polyethylen glycol 6000, titan dioxyd, talc, sắt oxyd đỏ, sắt oxyd vàng).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén tròn bao phim

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Valsartan

Angiotensin II được hình thành từ angiotensin I trong một phản ứng xúc tác bởi enzym chuyển đổi angiotensin (ACE, kininase II). Angiotensin II là chất co mạch chủ yếu của hệ renin-angiotensin, với các hiệu ứng bao gồm co mạch, kích thích tổng hợp và phóng thích aldosteron, kích thích tim và thận tái hấp thu natri. Valsartan khoá các tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách ngăn chặn có chọn lọc lên các liên kết của angiotensin II với thụ thể AT₁ trong các mô, chẳng hạn như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận. Vì vậy tác động của nó độc lập với chuỗi các phản ứng hoá sinh tổng hợp angiotensin II.

Ngoài ra còn có một thụ thể AT₂ được tìm thấy ở nhiều mô, nhưng không rõ thụ thể này có liên quan gì đến nội cân bằng tim mạch hay không. Valsartan có ái lực rất lớn với thụ thể AT₁, gấp khoảng 20.000 lần so với các thụ thể AT₂.

Nồng độ angiotensin trong huyết tương tăng sau khi valsartan phong tỏa thụ thể AT₁ và điều này có thể kích thích sự ngăn chặn các thụ thể AT₂. Chất chuyển hóa chính của valsartan về cơ bản không tác động và có ái lực thấp với thụ thể AT₁, chỉ khoảng 1/200 so với valsartan.

Phong tỏa của hệ renin-angiotensin với thuốc ức chế ACE tức ức chế sinh tổng hợp của angiotensin II từ angiotensin I, được sử dụng rộng rãi trong điều trị tăng huyết áp. Các thuốc ức chế ACE cũng ức chế sự giáng hóa của bradykinin, một phản ứng cũng được xúc tác bởi ACE. Vì valsartan không ức chế ACE (kininase II) nên nó không ảnh hưởng đến đáp ứng của bradykinin. Dù vậy sự khác biệt lâm sàng này vẫn chưa được biết rõ. Valsartan không ràng buộc hoặc ngăn chặn các thụ thể hormon khác hoặc các kênh ion được coi là quan trọng trong việc điều hòa tim mạch. Phong tỏa các thụ thể angiotensin II làm ức chế phản ứng hồi tiếp sự tiết renin angiotensin II, nhưng kết quả làm tăng tác động renin trong huyết tương và và mức độ lưu hành

angiotensin II không vượt qua ảnh hưởng của valsartan trên huyết áp.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu thiazid. Thiazid ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện phân ở ống thận, trực tiếp làm tăng bài tiết natri và chloride với lượng gần tương đương nhau. Gián tiếp, tác động lợi tiểu của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương với hệ quả làm gia tăng hoạt động của renin trong huyết tương, làm tăng bài tiết aldosteron, tăng bài tiết kali vào nước tiểu và giảm kali huyết thanh. Mối liên hệ giữa renin-aldosteron qua trung gian angiotensin II, vì vậy việc dùng phối hợp với một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có xu hướng đảo ngược tác dụng mất kali do thuốc lợi tiểu gây ra.

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thiazid hiện không rõ.

Dược lực học

Valsartan

Valsartan ức chế tác dụng tăng huyết áp do angiotensin II. Với liều uống 80 mg tác dụng ức chế tăng huyết áp đạt khoảng 80% mức đỉnh cùng với sự ức chế bền vững khoảng 30% trong 24 giờ. Không có thông tin về ảnh hưởng của liều lượng lớn hơn.

Loại bỏ các ý kiến phản hồi cho rằng angiotensin II gây ra tăng renin huyết tương cao gấp 2 - 3 lần và hệ quả sự gia tăng này là làm tăng nồng độ angiotensin II trong huyết tương ở bệnh nhân tăng huyết áp. Sự giảm rất nhỏ nồng độ aldosteron huyết tương đã được quan sát thấy sau khi cho sử dụng valsartan và rất ít ảnh hưởng đến kali huyết thanh được quan sát thấy.

Hydrochlorothiazid

Sau khi uống hydrochlorothiazid, tác dụng lợi tiểu bắt đầu xảy ra trong vòng 2 giờ, đạt đỉnh trong khoảng 4 giờ và kéo dài khoảng 6 đến 12 giờ.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Valsartan :

Sau khi uống nồng độ đỉnh huyết tương của valsartan đạt được trong 2 - 4 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch valsartan hiển thị được động học phân rã cấp mũ với độ thanh thải trung bình của chu kỳ bán rã khoảng 6 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối với công thức viên nang đạt khoảng 25 % (từ 10 % - 35 %). Thức ăn làm giảm nồng độ (được đo bằng AUC) của valsartan khoảng 40% và nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đạt khoảng 50%. Giá trị AUC và C_{max} của valsartan tăng tuyến tính với khoảng liều tăng dần thông qua các phạm vi liều lâm sàng. Valsartan không tích lũy đáng kể trong huyết tương sau khi dùng lặp đi lặp lại.

Hydrochlorothiazid :

Sinh khả dụng tuyệt đối ước tính của hydrochlorothiazid sau khi uống khoảng 70%. Nồng độ đỉnh huyết tương của hydrochlorothiazid (C_{max}) đạt được trong vòng 2 - 5 giờ sau khi uống. Không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng của thực phẩm đối với sinh khả dụng của hydrochlorothiazid.

Hydrochlorothiazid liên kết với albumin (40-70%) và phân phối vào hồng cầu. Sau khi uống, nồng độ



(Handwritten signature)

hydrochlorothiazid trong huyết tương giảm theo cấp số nhân với nửa đời phân phối trung bình khoảng 2 giờ và thời gian bán thải khoảng 10 giờ.

Phân phối

Valsartan:

Thể tích phân phối ở trạng thái ổn định của valsartan sau khi tiêm tĩnh mạch nhỏ (17 L), cho thấy valsartan không phân phối rộng rãi vào các mô. Valsartan liên kết nhiều với protein huyết thanh (95%), chủ yếu là albumin huyết thanh.

Chuyển hóa

Valsartan:

Các chất chuyển hóa chủ yếu chiếm khoảng 9% liều gồm valeryl 4-hydroxy valsartan. Nghiên cứu trao đổi chất in vitro liên quan đến tái tổ hợp các men CYP P450 chỉ ra rằng men isoenzym CYP2C9 chịu trách nhiệm về sự hình thành valeryl-4-hydroxy valsartan. Valsartan không ức chế men isozym CYP P450 ở nồng độ lâm sàng. Tương tác thuốc giữa valsartan với men CYP P450 thông qua trung gian và thuốc dùng chung không có khả năng xảy ra vì mức độ trao đổi chất thấp.

Hydrochlorothiazid :

Không bị chuyển hóa.

Bài tiết

Valsartan:

Khi dùng dưới dạng dung dịch uống, đa phần valsartan được tìm thấy trong phân (khoảng 83% liều) và nước tiểu (khoảng 13% liều), chủ yếu dưới dạng không đổi, chỉ có khoảng 20% liều là dưới dạng chất chuyển hóa.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải huyết tương của valsartan đạt khoảng 2 L/h và độ thanh thải thận đạt 0,62 L/h (khoảng 30% tổng số độ thanh thải).

Hydrochlorothiazid:

Khoảng 70% liều uống của hydrochlorothiazid được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không đổi.

Được động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Lão khoa:

Nồng độ valsartan (do bằng diện tích dưới đường cong AUC) cao hơn 70% và thời gian bán hủy dài hơn 35% ở người cao tuổi so với người trẻ tuổi. Một số dữ liệu hạn chế cho thấy độ thanh thải toàn thân của hydrochlorothiazid bị giảm ở cả người lớn tuổi khỏe mạnh và người lớn tuổi huyết áp cao so với thanh niên tình nguyện khỏe mạnh.

Giới tính: Được động học của valsartan không khác biệt đáng kể giữa nam và nữ.

Chủng tộc: sự khác biệt về được động học do chủng tộc chưa được nghiên cứu.

Suy thận:

Không thấy có mối tương quan rõ ràng giữa chức năng thận (do bằng độ thanh thải creatinin) và nồng độ valsartan (do bằng AUC) ở những bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau. Valsartan chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút). Valsartan không bị loại bỏ khỏi huyết tương bằng chạy thận nhân tạo. Trong một nghiên cứu ở người suy thận, thời gian bán thải trung bình của hydrochlorothiazid đã tăng gấp đôi ở người bị suy thận nhẹ/vừa phải (30 < độ thanh thải creatinin <90 ml/phút) và tăng gấp ba lần khi bị suy thận nặng (≤ 30 ml/phút) so

với người có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin > 90 ml/phút).

Suy gan :

Trung bình, bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính từ nhẹ đến trung bình có nồng độ valsartan (do bằng giá trị AUC) cao gấp hai lần so với các tình nguyện viên khỏe mạnh (phù hợp theo độ tuổi, giới tính và trọng lượng).

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Viên nén bao phim SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 được chỉ định điều trị tăng huyết áp, có tác dụng làm hạ huyết áp, làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch gây tử vong và không gây tử vong, chủ yếu là đột quỵ và nhồi máu cơ tim.

Kiểm soát huyết áp cao nên là một phần của quản lý toàn diện nguy cơ tim mạch, bao gồm cả kiểm soát lipid, quản lý bệnh tiểu đường, điều trị chống huyết khối, cai thuốc lá, tập thể dục và hạn chế lượng natri nếu thích hợp. Nhiều bệnh nhân sẽ cần nhiều hơn 1 loại thuốc để đạt được mục tiêu huyết áp.

Có nhiều thuốc hạ huyết áp, từ một loạt các lớp hoạt chất và với cơ chế tác động khác nhau, các thử nghiệm ngẫu nhiên đã chứng minh được chúng làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch, tử vong và có thể kết luận là làm giảm huyết áp. Lợi ích của kết quả về tim mạch lớn nhất và phù hợp nhất là làm giảm nguy cơ đột quỵ, nhưng giảm nhồi máu cơ tim và tử vong tim mạch cũng đã xảy ra thường xuyên.

Huyết áp tâm thu hoặc huyết áp tâm trương tăng cao làm tăng nguy cơ tim mạch và sự gia tăng nguy cơ tuyệt đối trên mỗi mmHg huyết áp cũng sẽ cao hơn, do đó ngay cả việc giảm nhẹ trong chứng tăng huyết áp nặng đã có thể cho một lợi ích đáng kể.

Điều trị phụ trợ

SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 có thể được sử dụng ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi dùng liệu pháp đơn trị liệu.

Điều trị thay thế

SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 có thể thay thế cho các thành phần điều trị đã được chuẩn độ liều.

Điều trị khởi đầu

SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 có thể được sử dụng như điều trị khởi đầu ở những bệnh nhân cần nhiều loại thuốc để đạt được mục tiêu hạ huyết áp dựa trên đánh giá các lợi ích tiềm năng và rủi ro.

Bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn 2 có nguy cơ tương đối cao về các vấn đề tim mạch (như đột quỵ, nhồi máu cơ tim và suy tim), suy thận và các vấn đề tầm nhìn, vì vậy điều trị kịp thời có liên quan đến mặt lâm sàng. Quyết định sử dụng thuốc dạng phối hợp như điều trị ban đầu nên được căn cứ dựa trên đáp ứng của từng bệnh nhân và phải được định hình bởi các đặc điểm như mức huyết áp cơ sở, mục tiêu hạ huyết áp và mức tăng khi hạ huyết áp để đạt được mục tiêu của kết hợp so với đơn trị liệu. Mục tiêu huyết áp cá nhân có thể thay đổi tùy theo nguy cơ của từng bệnh nhân.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng:

Thường dùng đường uống. Uống 30 phút trước các bữa ăn sáng và chiều.

Liều lượng:

Bệnh nhân người lớn

Cân nhắc chung

Liều khởi đầu thông thường của SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 là mỗi ngày một lần. Liều lượng có thể tăng lên sau 1 - 2 tuần điều trị theo cân nhắc của bác sĩ dựa trên tình trạng bệnh nhân.

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

Điều trị phụ trợ

Bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ với valsartan đơn trị (hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác) hoặc hydrochlorothiazid đơn trị có thể được chuyển sang điều trị với viên phối hợp SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5.

Điều trị thay thế

SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 có thể thay thế cho các thành phần điều trị đã được chuẩn độ liều.

Điều trị khởi đầu

SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 được khuyến cáo chống chỉ định như điều trị khởi đầu cho bệnh nhân bị suy giảm thể tích nội mạch.

Điều trị cùng với thuốc hạ huyết áp khác

SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 có thể được sử dụng cùng với các thuốc hạ huyết áp khác.

Bệnh nhân trẻ em

An toàn và hiệu quả của SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 ở những bệnh nhân trẻ em chưa được thành lập.

Trẻ sơ sinh có tiền sử tiếp xúc với SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 trong tử cung: Nếu xảy ra thiếu niệu hoặc hạ huyết áp, cần áp dụng biện pháp hỗ trợ trực tiếp đối với huyết áp và tưới máu thận. Lọc máu có thể được yêu cầu như một phương tiện đảo chiều hạ huyết áp và/hoặc thay thế cho chức năng thận bị rối loạn.

Bệnh nhân lớn tuổi

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, có 764 (17.5%) bệnh nhân điều trị với valsartan + hydrochlorothiazid đạt > 65 tuổi và 118 (2.7%) người đạt là ≥ 75 tuổi. Không thấy có sự khác biệt về hiệu quả và an toàn của valsartan + hydrochlorothiazid được quan sát giữa các bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân trẻ hơn, nhưng độ nhạy cảm cao hơn ở một số người lớn tuổi không thể được loại trừ.

Bệnh nhân suy thận

An toàn và hiệu quả của viên phối hợp valsartan + hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml /phút) đã không được thiết lập. Không cần phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân suy thận từ nhẹ (độ thanh thải creatinin 60 - 90 ml/phút) đến vừa phải (độ thanh thải creatinin 30 - 60 ml/phút).

Bệnh nhân suy gan

Valsartan

Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan từ nhẹ đến trung bình. Khuyến cáo không được dùng thuốc cho bệnh nhân bị suy gan nặng.

Hydrochlorothiazid

Những thay đổi nhỏ về thể dịch và cân bằng điện giải có thể thúc đẩy tình trạng hôn mê gan ở bệnh nhân suy gan hoặc bệnh gan tiến triển.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 được chống chỉ định cho những bệnh nhân quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Vì thành phần có chứa hydrochlorothiazid nên chống chỉ định cho bệnh nhân vô niệu hoặc quá mẫn cảm với các loại thuốc khác dẫn xuất từ sulfonamid.

Không được dùng đồng thời aliskiren với SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 ở bệnh nhân tiểu đường.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Thận trọng: Valsartan được sử dụng thận trọng đối với các bệnh nhân suy gan, xơ gan hay tắc.

- Độc tính trên phôi/thai

Sử dụng các loại thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai nhi và làm tăng tổn thương và gây tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh. Kết quả thiếu ối có thể có dẫn đến giảm sản phôi và biến dạng xương bào thai. Tác dụng phụ tiềm ẩn ở trẻ sơ sinh bao gồm giảm sản hộp sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện mang thai, phải ngưng SaVi Valsartan Plus HCT 80/12.5 càng sớm càng tốt.

Nồng độ thuốc lợi tiểu thiazid trong tử cung có liên quan đến thai nhi hoặc trẻ sơ sinh bị vàng da, giảm tiểu cầu và các phản ứng bất lợi khác có thể đã xảy ra ở người lớn.

- Hạ huyết áp ở bệnh nhân bị suy kiệt khối lượng thể dịch và/hoặc chất điện giải.

Giảm quá mức huyết áp hiếm gặp đã được nhìn thấy (0.7%) ở bệnh nhân huyết áp cao không biến chứng được điều trị bằng viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid trong các thử nghiệm có kiểm soát. Ở những bệnh nhân có hệ renin-angiotensin đã kích hoạt, chẳng hạn như suy kiệt khối lượng thể dịch và/hoặc chất điện giải khi bệnh nhân dùng liều cao thuốc lợi tiểu, có thể xảy ra hạ huyết áp triệu chứng. Tình trạng suy kiệt cần được phục hồi trước khi dùng viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid hoặc việc điều trị chỉ bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Nếu xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, bệnh nhân cần được đặt ở tư thế nằm ngửa và nếu cần, cho truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Phản ứng hạ huyết áp thoáng qua không cần phải chống chỉ định khi điều trị, thường có thể tiếp tục mà không gặp khó khăn khi huyết áp đã ổn định lại.

- Suy thận

Thay đổi chức năng thận gồm cả suy thận cấp tính có thể gây ra bởi các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin và thuốc lợi tiểu. Bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc một phần vào các hoạt động của hệ renin-angiotensin (ví dụ, bệnh nhân bị hẹp động mạch thận, bệnh thận mãn tính, suy tim sung huyết nặng hoặc mất dịch) có thể có nguy cơ đặc biệt phát triển suy thận cấp với viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid. Phải theo dõi chức năng thận định kỳ cho những bệnh nhân này.

Xem xét giữ lại hoặc ngưng điều trị ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận đáng kể về mặt lâm sàng khi điều trị với viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid.

- Phản ứng quá mẫn

Hydrochlorothiazid:

Phản ứng quá mẫn hydrochlorothiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc

hen phế quản, nhưng nhiều khả năng xảy ra ở bệnh nhân đã có tiền sử.

Lupus ban đỏ toàn thân

Hydrochlorothiazid:

Các thuốc lợi tiểu thiazid được báo cáo đã gây ra tình trạng trầm trọng hoặc kích hoạt chứng lupus ban đỏ toàn thân.

Tương tác với lithium

Hydrochlorothiazid: Lithium thường không được dùng đồng thời với thiazid

- Các bất thường về Kali

Kết hợp Valsartan + Hydrochlorothiazid:

Trong các thử nghiệm có kiểm soát với liều khác nhau của viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid tỷ lệ bệnh nhân huyết áp cao đã phát triển chứng hạ kali máu (kali huyết thanh < 3,5 mEq/L) là 3,0 %, tỷ lệ tăng kali máu (kali huyết thanh > 5,7 mEq/L) là 0,4 %.

Hydrochlorothiazid có thể gây hạ kali máu và hạ natri máu. Giảm magnesi máu có thể dẫn đến hạ kali máu và đưa đến khó khăn trong điều trị mặc dù kali vẫn đầy đủ. Các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin có thể gây tăng kali máu. Phải theo dõi chất điện giải trong huyết thanh định kỳ.

Nếu hạ kali máu đi kèm các dấu hiệu lâm sàng (ví dụ như yếu cơ, liệt hoặc thay đổi điện tâm đồ), nên ngưng viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid. Đã có khuyến cáo nên điều chỉnh việc cung cấp kali máu và giảm magnesi bất kỳ trước khi bắt đầu sử dụng các thiazid.

Một số bệnh nhân suy tim đã phát triển tăng kali với liệu pháp valsartan. Những hiệu ứng này thường nhẹ và thoáng qua và có nhiều khả năng xảy ra ở bệnh nhân suy thận từ trước. Giảm liều và/hoặc ngưng thuốc lợi tiểu và/hoặc valsartan có thể được yêu cầu.

- Cận thị cấp và tăng nhãn áp góc đóng thứ cấp

Hydrochlorothiazid là một sulfonamid, có thể gây ra phản ứng mang phong cách riêng, dẫn đến cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính thoáng qua. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính về giảm độ nét hình ảnh hoặc đau thị giác và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần khi khởi đầu dùng thuốc. Nếu không điều trị triệu chứng tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị chủ yếu là ngưng hydrochlorothiazid càng nhanh càng tốt. Phương pháp điều trị y tế hoặc phẫu thuật ngay cũng có thể phải được xem xét nếu nhãn áp vẫn không kiểm soát được. Yếu tố nguy cơ phát triển cấp tính tăng nhãn áp góc đóng có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

- Rối loạn chuyển hóa

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid có thể làm thay đổi dung nạp glucose, làm tăng nồng độ cholesterol và triglycerid. Hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh do làm giảm độ thanh thải acid uric và có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm chứng tăng acid uric máu và hoặc làm kết tủa acid uric ở bệnh gút của những bệnh nhân nhạy cảm. Hydrochlorothiazid làm giảm bài tiết calci vào nước tiểu và có thể gây tăng calci huyết thanh. Cần giám sát nồng độ calci ở bệnh nhân bị tăng calci máu khi nhận viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Valsartan

Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng được quan sát thấy khi valsartan được dùng chung với *amlodipin*, *atenolol*, *cimetidin*, *digoxin*, *furosemid*, *glyburid*, *hydrochlorothiazid* hoặc *indomethacin*. Sự kết hợp valsartan và atenolol làm hạ huyết áp nhiều hơn so với bất kỳ chất thành phần, nhưng không làm giảm nhịp tim thấp hơn như khi đơn trị atenolol.

Dùng chung *warfarin* với valsartan không làm thay đổi dược động học của valsartan hoặc thời gian chống đông của *warfarin*.

Tương tác với CYP P450:

Trong nghiên cứu sự trao đổi chất *in vitro* cho thấy CYP P450 tương tác thuốc qua trung gian giữa valsartan và các thuốc điều trị phối hợp không cho khả năng tương tác vì mức độ thấp của sự quá trình trao đổi chất.

Men vận chuyển

Kết quả từ một nghiên cứu *in vitro* với tế bào gan người cho thấy valsartan là chất nền của men vận chuyển hấp thụ vào gan OATP1B1 và men vận chuyển ra ngoài gan MRP2.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế vận chuyển hấp thụ vào gan (như *rifampin*, *cyclosporin*) hoặc vận chuyển ra ngoài gan (như *ritonavir*) có thể làm tăng nồng độ valsartan toàn thân.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (ức chế COX-2):

Ở bệnh nhân là người cao tuổi bị suy kiệt thể tích máu (gồm cả những người điều trị bằng thuốc lợi tiểu) hoặc bị tổn hại chức năng thận, khi dùng đồng thời chất đối kháng thụ thể angiotensin II như valsartan với các NSAIDs, bao gồm cả chất ức chế chọn lọc COX-2, có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận, gồm cả suy thận cấp tính. Những tác động này thường hồi phục.

Cần theo dõi chức năng thận định kỳ ở những bệnh nhân điều trị dùng valsartan và NSAIDs. Tác dụng hạ huyết áp của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II bao gồm valsartan có thể bị suy giảm bởi NSAID bao gồm chất ức chế chọn lọc COX-2.

Bổ sung kali:

Sử dụng đồng thời valsartan với các thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin khác như thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ *spironolacton*, *triamteren*, *amilorid*) hoặc bổ sung kali hoặc thay thế muối (NaCl) bằng sản phẩm có chứa kali, có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh và ở bệnh nhân suy tim tăng creatinin huyết thanh. Nếu phối hợp thuốc này được coi là cần thiết, bệnh nhân phải được theo dõi kali huyết thanh.

Phong tỏa kép của hệ renin-angiotensin (RAS):

Phong tỏa kép của hệ RAS đối với thuốc chặn thụ thể angiotensin, thuốc ức chế men chuyển hoặc aliskiren có liên quan tới tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và những thay đổi chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với đơn trị liệu. Phải giám sát chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và chất điện giải ở bệnh nhân nhận viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid và các tác nhân khác ảnh hưởng đến RAS.

Chống chỉ định dùng chung *aliskiren* với viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân bị tiểu đường. Tránh sử dụng *aliskiren* với viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy thận (tốc độ lọc cầu thận GFR < 60 ml/phút).

Tương tác với các chất ức chế men chuyển và chẹn beta:

Sử dụng đồng thời làm tăng tỷ lệ tử vong (theo Martindale).

Hydrochlorothiazid

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

Thuốc trị đái tháo đường (dạng thuốc uống và insulin) - có thể phải điều chỉnh liều của thuốc trị đái tháo đường.

Lithium.

Thuốc lợi tiểu làm tăng nguy cơ ngộ độc lithi. Cần tham khảo các thông tin hướng dẫn sử dụng chế phẩm có chứa lithium trước khi sử dụng chung với viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid. Nên giám sát nồng độ lithium huyết thanh trong quá trình sử dụng đồng thời.

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs và thuốc ức chế COX-2 chọn lọc)

Khi viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid và các thuốc *chống viêm không steroid* được sử dụng đồng thời, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để xác định hiệu quả thu được từ thuốc lợi tiểu có đạt như mong muốn.

Carbamazepine

Có thể dẫn đến hạ natri máu có triệu chứng.

Nhựa trao đổi ion

Khi dùng chung, đa xảy ra sự dao động liều lượng của hydrochlorothiazid và nhựa trao đổi ion (ví dụ *cholestyramin, colestipol*); do đó hydrochlorothiazid nên được sử dụng ít nhất 4 giờ trước hoặc 4 - 6 giờ sau khi dùng các loại nhựa để giảm thiểu tác động.

Cyclosporin:

Dùng đồng thời với *cyclosporin* có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và biến chứng các loại của bệnh gút.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trường hợp có thai

Chống chỉ định dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Valsartan

Sử dụng các loại thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ làm suy giảm chức năng thận của thai nhi và làm tăng tổn thương hoặc tử vong đối với thai nhi và trẻ sơ sinh. Kết quả của thiếu ối có thể có liên quan đến giảm sản phổi và biến dạng xương ở bào thai. Tác dụng phụ tiềm ẩn trên trẻ sơ sinh bao gồm giảm sản hộp sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện mang thai, cần ngưng viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid càng sớm càng tốt. Những kết quả bất lợi thường có liên quan tới việc sử dụng các loại thuốc này trong quý thứ hai và thứ ba của thai kỳ. Hầu hết các nghiên cứu kiểm tra dịch tễ bất thường ở thai nhi sau nồng độ khi sử dụng thuốc hạ huyết áp trong ba tháng đầu tiên đã không phân biệt được các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin từ các thuốc hạ huyết áp khác. Quản lý phù hợp huyết áp cao cho người mẹ trong thời kỳ mang thai là rất quan trọng để tối ưu hóa kết quả cho cả mẹ lẫn thai nhi.

Hydrochlorothiazid

Thiazid có thể đi qua nhau thai và nồng độ đạt được trong tĩnh mạch rốn xấp xỉ với nồng độ huyết tương của người mẹ. Hydrochlorothiazid, tương tự như thuốc lợi tiểu khác, có thể gây ra giảm tưới máu nhau thai. Thuốc được tích lũy trong nước ối, với nồng độ trong tĩnh mạch rốn lên đến gấp 19 lần cao hơn so với trong huyết tương. Sử dụng thiazid trong khi mang thai có liên quan với nguy

cơ vàng da hoặc giảm tiêu cầu của thai nhi và trẻ sơ sinh. Vì không ngăn chặn hoặc làm thay đổi quá trình EPH (phù, protein niệu, tăng huyết áp) tiền sản giật (gestosis), những loại thuốc này không nên được sử dụng để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai. Việc sử dụng các hydrochlorothiazid cho chỉ định khác (ví dụ, bệnh tim) trong thời kỳ mang thai cũng nên tránh.

Trường hợp cho con bú

Nên tránh sử dụng thuốc cho trường hợp cho con bú. Người ta không biết liệu valsartan có được bài tiết vào sữa người mẹ hay không. Valsartan được bài tiết vào sữa của chuột cống cho con bú, tuy nhiên, nồng độ thuốc trong sữa động vật mẹ có thể không phản ánh chính xác mức độ sữa của người mẹ. Hydrochlorothiazid được bài tiết vào sữa người mẹ và vì tiềm ẩn các phản ứng bất lợi cho trẻ bú mẹ từ viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid, quyết định nên ngưng cho con bú hoặc ngưng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc có khả năng tác động đến sự tinh táo khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua và không thường xuyên yêu cầu ngưng điều trị. Tần suất chung của phản ứng bất lợi của viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid được so sánh với giả dược. Tần số tổng thể của phản ứng phụ bất lợi không liên quan đến liều và cũng không liên quan đến giới tính, tuổi tác hay chủng tộc.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, ngưng điều trị do tác dụng phụ đã được yêu cầu trong 2,3 % số bệnh nhân dùng valsartan + hydrochlorothiazid và 3,1 % bệnh nhân dùng giả dược. Lý do phổ biến nhất để ngưng điều trị viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid là nhức đầu và chóng mặt. Các phản ứng bất lợi chỉ xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát ở ít nhất 2% số bệnh nhân được điều trị bằng viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid. Có một tỷ lệ cao (2,4 % so với 1,9%) số bệnh nhân bị viêm mũi họng với valsartan + hydrochlorothiazid (n = 4372) so với giả dược (n = 262). Ảnh hưởng đến tư thế đứng có liên quan đến liều đã được nhìn thấy trong ít hơn 1% số bệnh nhân. Trong các thử nghiệm giả nhân, có một sự gia tăng tỷ lệ chóng mặt liên quan đến liều được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng viên kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid.

Phản ứng bất lợi khác đã được báo cáo với kết hợp valsartan + hydrochlorothiazid (> 0,2 % số bệnh nhân dùng valsartan + hydrochlorothiazid trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát) mà không quan tâm đến quan hệ nhân quả, được liệt kê dưới đây:

Tim mạch: Đánh trống ngực và nhịp tim nhanh

Tai và mê đạo: ù tai và chóng mặt

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy, đầy hơi, khó miệng, buồn nôn, đau bụng, đau bụng trên và ối mửa

Các điều kiện chung: Suy nhược, đau ngực, mệt mỏi, phù ngoại vi và sốt

Nhiễm trùng và biểu hiện: Viêm phế quản, viêm phế quản cấp, cúm, viêm dạ dày ruột, viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên và nhiễm trùng đường tiết niệu

Điều tra: Urea máu tăng

Cơ xương khớp: Đau khớp, đau lưng, chuột rút cơ bắp, đau cơ và đau các cực chi

Hệ thần kinh: Chóng mặt tư thế, dị cảm và buồn ngủ

Tâm thần: Lo âu và mất ngủ

Thận và tiết niệu: Đái rắt (*pollakiuria*)

Hệ sinh sản: Rối loạn cương dương

Hô hấp, ngực và trung thất: Khó thở, ho, nghẹt mũi, đau hầu-thanh quản, nghẹt mũi

Da và mô dưới da: Nhiều mồ hôi và phát ban

Mạch: Hạ huyết áp

Báo cáo các phản ứng phụ khác ít gặp trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm tầm nhìn bất thường, sốc phản vệ, co thắt phế quản, táo bón, trầm cảm, mất nước, giảm ham muốn tình dục, khó tiêu, chảy máu cam, đỏ bừng mặt, bệnh gút, tăng sự thèm ăn, yếu cơ, viêm họng, ngứa, chấy ngứa, ngứa và lây nhiễm virus.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu gặp những phản ứng không mong muốn nặng, cần ngừng thuốc và tham vấn ngay với bác sĩ điều trị.

QUÁ LIỀU

Kết hợp Valsartan + Hydrochlorothiazid:

Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Rất có thể các biểu hiện của quá liều là gây ra hạ huyết áp và nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm có thể xảy ra do sự kích thích đối giao cảm (phế vị). Mức độ trầm cảm của ý thức, trụy và sốc đã được báo cáo. Nếu hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, nên thực hiện điều trị hỗ trợ. Valsartan không được loại bỏ khỏi huyết tương bằng thẩm phân.

Mức độ hydrochlorothiazid được loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo đã không được thiết lập. Các dấu hiệu và triệu chứng thường gặp nhất ở những bệnh nhân là do sự suy kiệt chất điện giải (hạ kali máu, giảm chlorid máu, hạ natri máu) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Vì hạ kali máu có thể làm nổi bật rối loạn nhịp tim nên có thể sử dụng digitalis.

Ở chuột cống và loài khỉ đuôi sóc, liều uống duy nhất valsartan lên đến 1524 mg và 762 mg/kg có phối hợp với hydrochlorothiazid ở liều lên đến 476 mg và 238 mg/kg, tương ứng, đã được dung nạp rất tốt mà không có bất kỳ tác dụng liên quan đến điều trị. Không có các phản ứng bất lợi xảy ra ở chuột cống và loài khỉ đuôi sóc có liên

quan tới liều cao gấp 46,5 và 23 lần tương ứng, so với liều tối đa của người (MRHD) đối với valsartan và 188 và 113 lần MRHD đối với hydrochlorothiazid tính trên cơ sở mg/m². (Các tính toán trên dựa vào liều uống valsartan 320 mg/ngày kết hợp với hydrochlorothiazid 25 mg/ngày được áp dụng cho một bệnh nhân nặng 60kg).

Valsartan

Gần như rất ít tác dụng phụ quan sát được với liều uống valsartan duy nhất lên đến 2000 mg/kg ở chuột cống và lên đến 1000 mg/kg ở loài khỉ đuôi sóc, ngoại trừ xảy ra tiết nước bọt và tiêu chảy ở chuột cống và nôn mửa ở khỉ đuôi sóc với nhóm liều cao nhất (gấp 60 và 31 lần, tương ứng, so với liều MRHD tính trên cơ sở mg/m²). (Các tính toán trên dựa vào liều uống valsartan 320 mg/ngày cho một bệnh nhân nặng 60 kg)

Hydrochlorothiazid

Các liều LD₅₀ đường uống của hydrochlorothiazid lớn hơn 10g/kg cho cả hai loài chuột nhắt và chuột cống, tức cao gấp 2027 lần và 4054 lần, tương ứng, so với liều MRHD tính trên cơ sở mg/m². (Các tính toán trên dựa vào liều uống 25 mg/ngày cho một bệnh nhân nặng 60 kg)

ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vi – Vi 10 viên

BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

Sản xuất tại:

CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (**SaViPharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7,
TP.HCM

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax: (84.8) 37700145



TUO CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Thu Thủy

Tp. HCM, ngày 4 tháng 5 năm 2015

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (KH – CN)



ĐS. NGUYỄN HỮU MINH