

Rx APIBESTAN - H

Rx Viên nén bao phim APIBESTAN 150 - H

Rx Viên nén bao phim APIBESTAN 300 - H

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

"Để xa tầm tay trẻ em"

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC, DẠNG BẢO CHẾ

1. Viên nén bao phim APIBESTAN 150 - H

- Thành phần dược chất:

Irbesartan.....150 mg

Hydrochlorothiazid.....12,5 mg

- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat 200, natri croscarmellose, hydroxypropyl methyl cellulose 6cPs, cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat phun sấy, silic dioxyd dạng keo khan, magnesi stearat, vivacoat M trắng, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng.....vừa đủ 1 viên.

Dạng bào chế: Viên nén dài bao phim, màu hồng, một mặt trơn, một mặt có chữ API.

2. Viên nén bao phim APIBESTAN 300 - H

- Thành phần dược chất:

Irbesartan.....300 mg

Hydrochlorothiazid.....12,5 mg

- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat 200, natri croscarmellose, hydroxypropyl methyl cellulose 6cPs, cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat phun sấy, silic dioxyd dạng keo khan, magnesi stearat, vivacoat M trắng, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng.....vừa đủ 1 viên.

Dạng bào chế: Viên nén dài bao phim, màu hồng, một mặt trơn, một mặt có chữ API.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.

- Sự kết hợp các liều cố định này được chỉ định dùng cho những bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát tốt khi điều trị với từng đơn chất irbesartan hoặc hydrochlorothiazid.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Uống viên thuốc với 1 ly nước, nên uống vào một thời điểm nhất định trong ngày.

Liều dùng:

Liều lượng Apibestan - H được điều chỉnh chủ yếu theo kinh nghiệm điều trị của bác sĩ và khả năng dung nạp, đáp ứng của người bệnh.

. Liều khuyến cáo ở người lớn: 1 - 2 viên Apibestan 150 - H hoặc 1 viên Apibestan 300 - H mỗi ngày.

- Apibestan 150 - H được dùng cho bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát tốt khi dùng từng đơn chất hydrochlorothiazid hoặc irbesartan 150 mg.

- Apibestan 300 - H được dùng cho bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp khi dùng irbesartan 300 mg hoặc Apibestan 150 - H.

Apibestan - H có thể được dùng phối hợp với một thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

. Bệnh nhân suy thận:

- Trường hợp suy chức năng thận trầm trọng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút): Không khuyến cáo sử dụng Apibestan - H. Ở những bệnh nhân này nên dùng thuốc lợi tiểu quai hơn là thiazid.

- Trường hợp bị suy thận có độ thanh thải creatinin của thận > 30 ml/ phút: Không cần phải điều chỉnh liều.

. Bệnh nhân suy gan: Thiazid nên được dùng thận trọng đối với những bệnh nhân suy chức năng gan.

- Trường hợp bị suy gan trầm trọng: Không chỉ định dùng Apibestan - H.

- Trường hợp bị suy gan nhẹ và trung bình: Không cần phải điều chỉnh liều Apibestan - H.

. Người già: Không cần phải điều chỉnh liều Apibestan - H ở những bệnh nhân cao tuổi.

. Trẻ em: Tính hiệu quả và an toàn chưa được xác nhận ở trẻ em (< 18 tuổi).

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với irbesartan, hydrochlorothiazid, dẫn chất của sulfonamid, hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ có thai ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút).
- Hạ kali huyết khó hồi phục, tăng calci huyết.
- Suy gan nặng, xơ gan tắc mật và ứ mật.
- Không sử dụng đồng thời Apibestan - H với các thuốc có chứa aliskiren ở những bệnh nhân bị tiểu đường hoặc suy thận (độ lọc cầu thận (GFR) < 60 ml/ phút/ $1,73 m^2$).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân bị giảm thể tích máu - hạ huyết áp:

- Apibestan - H rất hiếm khi gây ra triệu chứng hạ huyết áp đối với bệnh nhân tăng huyết áp không có yếu tố nguy cơ gây hạ huyết áp khác. Hạ huyết áp triệu chứng có thể xuất hiện ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/ hoặc giảm natri do dùng liệu pháp lợi tiểu mạnh, ăn kiêng hạn chế muối, tiêu chảy hoặc ói mửa. Những trường hợp như vậy cần điều chỉnh trước khi bắt đầu trị liệu với Apibestan - H.

Hẹp động mạch thận - tăng huyết áp do động mạch thận:

- Gia tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch của một thận chức năng khi điều trị với ức chế men chuyển hoặc đối kháng thụ thể angiotensin-II. Mặc dù không có tài liệu dẫn chứng, những tác động tương tự như vậy nên được tiên liệu trước khi dùng Apibestan - H.

Suy thận và ghép thận:

- Khi dùng Apibestan - H cho những bệnh nhân suy thận, cần giám sát định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric trong huyết thanh. Chưa có kinh nghiệm nào liên quan đến việc dùng Apibestan - H cho những bệnh nhân mới ghép thận. Không nên dùng Apibestan - H cho những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải < 30 ml/ phút). Tăng urê huyết do thuốc lợi tiểu thiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy chức năng thận. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin > 30 ml/ phút. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình (độ thanh thải creatinin > 30 ml/phút nhưng < 60 ml/ phút) sự kết hợp liều cố định này nên được dùng thận trọng.

Ức chế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):

- Việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận. Không khuyến cáo sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.
- Nếu liệu pháp điều trị cần phải kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren, phải có sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc và theo dõi chặt chẽ chức năng thận, chất điện giải và huyết áp.
- Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bệnh tiểu đường.

Suy gan:

- Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, bởi vì những sự thay đổi nhỏ của cân bằng nước và điện giải có thể nhanh chóng dẫn đến hôn mê gan.

Chứng hẹp van 2 lá và hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim tắc nghẽn phi đại:

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

Tăng aldosteron nguyên phát:

- Nhìn chung những bệnh nhân tăng aldosteron nguyên phát sẽ không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp có tác động ức chế hoạt động hệ thống renin-angiotensin. Do đó, không nên dùng Apibestan - H.

Tác dụng trên chuyển hoá và nội tiết:

- Trị liệu với thiazid có thể làm suy giảm sự dung nạp glucose. Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường cần điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc hạ đường huyết dùng đường uống. Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể lộ rõ trong thời gian trị liệu với thiazid.
- Gia tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có liên quan với việc trị liệu bằng thuốc lợi tiểu thiazid; tuy nhiên với liều 12,5 mg chứa trong Apibestan - H là liều tối thiểu hoặc không gây tác động này.
- Chứng tăng acid uric máu có thể xuất hiện hoặc bệnh gút có thể trầm trọng hơn ở một số bệnh nhân dùng thiazid.

Sự mất cân bằng chất điện giải:

- Như bất kỳ bệnh nhân nào dùng thuốc lợi tiểu, cần tiến hành theo dõi định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh ở những khoảng thời gian thích hợp.
- Các thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể gây thay đổi hoặc gây mất cân bằng điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết, nhiễm kiềm hạ clorua huyết). Các dấu hiệu báo trước của sự mất cân bằng nước

và điện giải là khô miệng, khát nước, suy nhược, hôn mê, ngù gà, bồn chồn, đau cơ hoặc vọp bẻ, mồi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, tim đập nhanh, và xáo trộn dạ dày-ruột như buồn nôn hoặc nôn mửa.

- Mặc dù hạ kali huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid, khi điều trị đồng thời với irbesartan có thể làm giảm bớt việc hạ kali huyết do thuốc lợi tiểu gây nên. Nguy cơ hạ kali huyết là rất lớn đối với những bệnh nhân xơ gan, những bệnh nhân đang trong giai đoạn tiểu nhiều, những bệnh nhân ăn uống thiếu chất điện giải và những bệnh nhân điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH. Ngược lại, tăng kali huyết cũng có thể xảy ra do irbesartan chứa trong thành phần của Apibestan - H, nhất là bệnh nhân suy thận và/ hoặc suy tim, và đái tháo đường.

- Theo dõi đầy đủ kali huyết thanh ở bệnh nhân có nguy cơ. Thuốc lợi tiểu giữ kali, chất thay thế bổ sung kali hoặc muối chứa kali nên thận trọng khi dùng chung với Apibestan - H.

- Không có bằng chứng rằng irbesartan làm giảm hoặc ngăn ngừa việc giảm natri huyết do thuốc lợi tiểu gây ra. Sự thiếu hụt clorua nói chung nhẹ và không đòi hỏi phải điều trị.

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

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

Thử nghiệm anti-doping (chống chất kích thích):

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

Nói chung:

- Các bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ như các bệnh nhân suy tim sung huyết trầm trọng hoặc bệnh thận, bao gồm cả hẹp động mạch thận), điều trị với chất ức chế men chuyển hoặc đối kháng thụ thể angiotensin-II là chất có ảnh hưởng đến hệ thống này có thể gây ra hạ huyết áp cấp tính, tăng urê huyết, thiếu niệu, hoặc hiếm khi suy thận cấp. Như với bất kỳ thuốc điều trị tăng huyết áp nào, sự giảm huyết áp quá mức đối với bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

- Phản ứng dị ứng với hydrochlorothiazid có thể xuất hiện ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng với thuốc hoặc hen phế quản, nhưng thường có khuynh hướng xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử như vậy.

- Sự bộc phát hoặc làm trầm trọng thêm bệnh lupus ban đỏ toàn thân được ghi nhận đối với bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu thiazid.

- Thận trọng khi dùng Apibestan - H trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Lactose:

Thuốc này có chứa lactose, bệnh nhân mắc chứng không dung nạp galactose hiếm gặp, thiếu hụt lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Irbesartan:

- Ở 3 tháng đầu thai kỳ, không nên dùng irbesartan. Trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ, chống chỉ định dùng irbesartan do thuốc gây độc cho thai (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa xương sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Khi phát hiện có thai, phải ngừng ngay irbesartan và thay bằng thuốc khác. Nếu đã dùng irbesartan trong một thời gian dài, cần kiểm tra chụp sọ và chức năng thận, siêu âm cho thai nhi.

Hydrochlorothiazid:

- Có nhiều thông báo chứng minh các thuốc lợi tiểu thiazid (cũng như các thuốc lợi tiểu quai) đều qua nhau thai vào thai nhi gây ra rối loạn điện giải, giảm tiểu cầu và vàng da ở trẻ sơ sinh. Vì vậy, không dùng nhóm thuốc này trong 3 tháng cuối thai kỳ.

- Hydrochlorothiazid không nên dùng cho phụ nữ mang thai bị phù nề, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ bị giảm thể tích huyết tương, mà không có lợi ích trong quá trình điều trị.

- Không nên sử dụng hydrochlorothiazid điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai, ngoại trừ những trường hợp không thể thay thế được.

Apibestan - H không nên dùng cho phụ nữ đang mang thai 3 tháng đầu và chống chỉ định dùng trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ. Nếu phát hiện có thai trong thời gian điều trị, nên ngưng dùng Apibestan - H càng sớm càng tốt.

Thời kỳ cho con bú

Irbesartan:

Chưa rõ irbesartan có bài tiết qua sữa mẹ hay không, nhưng được bài tiết qua sữa ở chuột nuôi con bú. Do khả năng gây ra phản ứng phụ ở trẻ bú mẹ, nên quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc sau khi cân nhắc tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Hydrochlorothiazid:

Thuốc đi vào trong sữa mẹ với lượng có thể gây hại cho đứa trẻ và ức chế sự tiết sữa. Vì vậy phải cân nhắc giữa việc không dùng thuốc hoặc ngừng cho con bú tùy theo mức độ cần thiết của thuốc đối với người mẹ.

Apibestan - H không được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú, nếu được dùng nên dùng ở liều thấp nhất có thể.

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

Tác động của Apibestan - H đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được nghiên cứu, nhưng dựa trên các tính chất dược lực học, Apibestan - H được xem như không ảnh hưởng đến khả năng này. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần chú ý là thỉnh thoảng chóng mặt hoặc mệt là có thể xảy ra trong thời gian điều trị tăng huyết áp.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Tương tác với irbesartan & hydrochlorothiazid:

- **Lithi:** Dùng đồng thời với các chất đối kháng angiotensin II và thiazid (như irbesartan/ hydrochlorothiazid) làm tăng nồng độ lithi trong máu, dẫn đến ngộ độc lithi. Theo dõi chặt chẽ người bệnh, giám sát biểu hiện độc tính của lithi và nồng độ lithi trong huyết tương.
- **Các thuốc hạ huyết áp khác:** Irbesartan & hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng của các thuốc điều trị tăng huyết áp khác (như thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn beta, thuốc chẹn kênh calci,...).
- **Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs),** bao gồm thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, acid acetylsalicylic (> 3 g/ ngày) và các thuốc chống viêm không steroid không chọn lọc: NSAIDs có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của cả thuốc đối kháng angiotensin II và hydrochlorothiazid khi dùng đồng thời. Hơn nữa, sử dụng đồng thời irbesartan/ hydrochlorothiazid và NSAIDs có thể làm suy giảm chức năng thận và tăng kali huyết thanh, đặc biệt là ở những người bệnh đã có suy chức năng thận từ trước. Việc phối hợp phải thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Người bệnh phải được uống nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu phối hợp và định kỳ sau đó.

Tương tác với irbesartan:

- **Các thuốc lợi tiểu và các thuốc chống tăng huyết áp khác:** Các thuốc chống tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của irbesartan. Tuy nhiên, irbesartan cũng đã được phối hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác mà không có vấn đề gì, thí dụ như với các thuốc chẹn beta, các thuốc chẹn calci có tác dụng kéo dài hoặc các thuốc lợi tiểu thiazid. Điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể gây giảm thể tích máu và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng irbesartan.
- **Chất bổ sung kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali:** Dùng đồng thời với irbesartan có thể gây tăng kali huyết.
- **Thông tin về các tương tác khác của irbesartan:** Trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị biến đổi khi dùng đồng thời với hydrochlorothiazid. Irbesartan được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP2C9 và một phần ít hơn bởi quá trình liên hợp glucuronic. Không thấy có tương tác dược động học và dược lực học có ý nghĩa khi irbesartan được dùng đồng thời với warfarin là thuốc được chuyển hoá bởi CYP2C9. Tác dụng của các chất cảm ứng CYP2C9, thí dụ rifampicin trên dược động học của irbesartan chưa được đánh giá. Dược động học của digoxin không bị thay đổi khi uống cùng irbesartan.

Tương tác với hydrochlorothiazid:

- Khi dùng các thuốc sau có thể tương tác với nhóm thuốc thiazid: *Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện:* Tăng tiềm năng hạ huyết áp thể đứng.
- **Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin):** Cần phải điều chỉnh liều do tăng glucose huyết.
- **Corticosteroid, ACTH, salbutamol, carbenoxolon, amphotericin B hoặc reboxetin:** Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết. **Amin tăng huyết áp (thí dụ norepinephrin):** Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng. **Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin):** có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.
- **Quinidin:** Dễ gây xoắn đỉnh, làm rung thất gây tử vong.
- Thiazid làm giảm tác dụng của **thuốc chống đông máu, thuốc chữa bệnh gút.**
- Thiazid làm tăng tác dụng của **thuốc gây mê, glycosid, vitamin D.**
- **Nhựa cholestyramin hoặc colestipol:** Có tiềm năng gắn thuốc lợi tiểu thiazid, làm giảm sự hấp thu những thuốc này qua đường tiêu hóa. Hydrochlorothiazid làm tăng độc tính của *digitalis* và tăng nguy cơ loạn nhịp với những thuốc kéo dài khoảng QT như *astemizol, terfenatin, halofantrin, pimozid* và *sotalol*.
- **Allopurinol, tetracyclin:** Độc tính tăng khi dùng cùng với thiazid.
- **Thảo dược:** Cam thảo gây giữ nước, natri, tăng mất kali. Nếu dùng hydrochlorothiazid để chữa tăng huyết áp, nên tránh dùng cùng đương quy vì đương quy có hoạt tính oestrogen (gây giữ nước) và

đương quy có thể gây nhạy cảm ánh sáng. Tránh dùng hydrochlorothiazid cùng ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì có thể làm cho tình trạng của bệnh huyết áp trở nên xấu hơn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Ngừng dùng thuốc và liên hệ với bác sĩ, dược sĩ hoặc đến bệnh viện ngay lập tức nếu người dùng thuốc bị phản ứng dị ứng: Phát ban, nổi mề đay, khó thở; sưng mặt, môi, lưỡi.

Các tác dụng không mong muốn khác:

Irbesartan – Hydrochlorothiazid:

Phản ứng phụ thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

- Tăng nitơ urê máu (BUN), creatinin và creatin kinase trong máu.
- Chóng mặt.
- Buồn nôn hoặc nôn.
- Tiểu tiện bất thường.
- Mệt mỏi.

Phản ứng phụ ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

- Giảm natri và kali huyết thanh.
- Ngất, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, phù nề.
- Chóng mặt khi đứng dậy.
- Tiêu chảy.
- Sưng tấy (rối loạn cơ xương và mô liên kết).
- Đờ ỉa (rối loạn mạch máu).
- Vàng da.
- Rối loạn chức năng sinh dục, thay đổi ham muốn tình dục.

Phản ứng phụ không xác định được tần suất

- Đau đầu, ù tai.
- Ho.
- Khó tiêu, rối loạn vị giác.
- Suy giảm chức năng thận.
- Đau khớp, đau cơ.
- Tăng kali máu.
- Các phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, nổi mề đay.
- Viêm gan, chức năng gan bất thường.

Irbesartan:

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

- Chóng mặt, nhức đầu và hạ huyết áp thể đứng liên quan đến dùng liều.
- Có thể xảy ra hạ huyết áp, đặc biệt ở người bị giảm thể tích máu (ví dụ người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao). Suy thận và giảm huyết áp nặng khi có hẹp động mạch thận 2 bên.

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

- Ban da, ngứa, mề đay, phù mạch, tăng enzym gan, tăng kali huyết, đau cơ, đau khớp.

Hiếm gặp ($1/10\,000 \leq ADR < 1/1000$)

- Ho, rối loạn hô hấp, đau lưng, rối loạn tiêu hóa, mệt mỏi, giảm bạch cầu trung tính.

Hướng dẫn xử trí ADR

Các ADR ít xảy ra, thường nhẹ không cần xử trí gì đặc biệt. Nếu bắt đầu dùng thuốc nên chú ý điều trị giảm thể tích máu nếu có.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid có thể gây mất kali quá mức, tác dụng này phụ thuộc vào liều và có thể giảm khi dùng liều thấp (12,5 mg/ ngày, liều tốt nhất, điều trị tăng huyết áp), đồng thời để giảm ADR, thuốc lợi tiểu cũng thường gây ra giảm natri huyết.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

- Toàn thân: Nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, mệt mỏi.
- Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.
- Chuyển hóa: Hạ kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

- Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp tim.
- Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, tiêu chảy, co thắt ruột.
- Da: Mề đay, phát ban, nhạy cảm ánh sáng.
- Chuyển hóa: Hạ magesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiềm hóa giảm clor huyết, hạ phosphat huyết.

Hiếm gặp ($1/10\,000 \leq ADR < 1/1000$)

- Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.
- Huyết học: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết.
- Thần kinh: Dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.
- Da: Viêm mạch, ban, xuất huyết, hồng ban đa dạng, viêm da, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens – Johnson.
- Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật trong gan, viêm tụy.
- Hô hấp: Khó thở, viêm phổi, phù phổi (phản ứng phản vệ), suy hô hấp.
- Sinh dục, tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, liệt dương.
- Mắt: Mờ mắt.

Phản ứng tăng acid uric huyết, có thể khởi phát cơn bệnh gút tiềm tàng. Có thể xảy ra hạ huyết áp thể đứng khi dùng đồng thời với rượu, thuốc gây mê và thuốc an thần.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

- Mất nước và điện giải có thể gây hạ huyết áp, kiềm chuyển hóa, hạ kali huyết, natri huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bù lại lượng nước và điện giải đã mất.
- Người có bệnh mạch vành, bệnh tim thiếu máu cục bộ rất nhạy cảm với mất kali và có nguy cơ loạn nhịp. Nồng độ kali huyết thanh dưới 30 mEq/ lít là có nguy cơ cao. Những người bệnh này nên kiểm tra rất cẩn thận về cân bằng điện giải và cần bù kali, khi điều trị với bất kỳ thuốc lợi tiểu nào. Sử dụng liều thấp thuốc lợi tiểu là rất quan trọng để hạn chế ADR này.
- Người bệnh đang điều trị digitalis có nguy cơ ngộ độc digitalis khi kali trong máu giảm. Cần phải bổ sung kali khi dùng các thuốc lợi tiểu, đặc biệt khi dùng thiazid liều cao, bệnh nhân có bệnh gan nặng.
- Người bệnh đang điều trị quinidin có nguy cơ loạn nhịp khi giảm kali huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bổ sung kali. Cũng cần thận trọng như vậy với những người bệnh đang điều trị với bất kỳ thuốc nào có ảnh hưởng tới tái phân cực tâm thất, ví dụ như phenothiazin và các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo cho bác sĩ, dược sĩ nếu người dùng thuốc nhận thấy bất kỳ tác dụng phụ nào, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, 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 (báo cáo ADR online tại địa chỉ <http://baocaoadr.vn>).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng quá liều

Không có thông tin cụ thể về điều trị khi sử dụng quá liều Apibestan - H. Bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ, điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ.

Những biểu hiện có thể do quá liều irbesartan là hạ huyết áp và tim đập nhanh, có thể xảy ra nhịp tim chậm.

Quá liều hydrochlorothiazid biểu hiện bằng mất chất điện giải (giảm kali huyết, giảm clorua huyết, giảm natri huyết) và sự mất nước do sự bài niệu quá mức. Các dấu hiệu và triệu chứng thường gặp nhất của quá liều là buồn nôn và ngủ gà. Hạ kali huyết có thể dẫn đến co rút cơ và/ hoặc làm nặng hơn loạn nhịp tim nếu kết hợp với việc dùng các glycosid digitalis hoặc các thuốc chống loạn nhịp.

Xử trí quá liều

Việc xử lý phụ thuộc vào thời gian từ lúc uống vào và sự trầm trọng của các triệu chứng. Đề nghị xử trí bao gồm gây nôn và/ hoặc rửa dạ dày, dùng than hoạt tính. Các chất điện giải và creatinin huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa, nhanh chóng bù nước và điện giải.

Thẩm tách lọc máu không loại được irbesartan. Mức độ loại trừ hydrochlorothiazid bởi sự thẩm tách máu chưa rõ.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc tính dược lực học

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

Mã ATC: C09DA04.

Irbesartan

- Irbesartan là chất đối kháng chọn lọc trên thụ thể angiotensin II (phân nhóm At₁).
- Irbesartan có tác dụng tương tự losartan, nhưng không phải là tiền dược chất như losartan, nên tác dụng dược lý không phụ thuộc vào sự thủy phân ở gan. Irbesartan phong bế hoạt động sinh lý của angiotensin II là chất được tạo nên từ angiotensin I trong phản ứng xúc tác bởi men chuyển angiotensin (ACE kininase II).
- Angiotensin II là chất co mạch chính của hệ renin - angiotensin và cũng kích thích vỏ thượng thận tổng hợp và tiết aldosteron. Khi aldosteron được giải phóng, natri và nước sẽ được tái hấp thu, cuối

cùng là tăng huyết áp. Irbesartan phong bế tác dụng cơ mạch và bài tiết aldosteron của angiotensin II nhờ gắn chọn lọc vào thụ thể AT₁ của angiotensin II với ái lực mạnh gấp 8500 lần so với gắn vào thụ thể AT₂. Thụ thể AT₂ cũng có mặt ở nhiều mô, nhưng không có vai trò trong điều hoà tim mạch.

- Irbesartan không ức chế ACE, như vậy không ức chế sự giải phóng bradykinin và các kinin khác, nên không gây ho khan dai dẳng vẫn gặp phổ biến ở các thuốc ức chế men chuyển. Khi dùng irbesartan với liều khuyến cáo, kali huyết không thay đổi đáng kể.

- **Trong chứng tăng huyết áp:** Irbesartan làm huyết áp giảm nhưng tần số tim thay đổi rất ít. Tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc vào liều và có khuynh hướng không hạ thêm khi uống với liều cao hơn 300 mg/1 lần mỗi ngày. Huyết áp hạ tối đa trong khoảng 3 - 6 giờ sau khi uống.

- Tác dụng chống tăng huyết áp duy trì ít nhất 24 giờ. Hiệu quả chống tăng huyết áp thể hiện trong vòng 1 - 2 tuần, hiệu quả tối đa đạt được trong vòng 4 - 6 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị và duy trì khi điều trị lâu dài. Nếu ngừng điều trị, huyết áp dần dần trở lại trạng thái ban đầu, nhưng không có hiện tượng bệnh đột ngột trở lại khi ngừng thuốc.

- Tác dụng chống tăng huyết áp của irbesartan và thuốc lợi tiểu thiazid có tính cộng hợp.

- **Bệnh lý thận ở người bệnh đái tháo đường có tăng huyết áp:** Irbesartan được dùng để chăm sóc bệnh lý thận ở người đái tháo đường với biểu hiện là tăng creatinin huyết thanh và có protein niệu (vượt quá 300 mg/ngày) ở những người bệnh đái tháo đường tuýp 2 có tăng huyết áp.

- Cả hai nhóm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và chất ức chế enzym chuyển (ACE) đều làm chậm được tốc độ tiến triển của bệnh thận ở người bệnh tăng huyết áp bị đái tháo đường và microalbumin niệu hoặc có bệnh lý thận rõ rệt. Một số bằng chứng cho thấy các thuốc này làm chậm tiến triển của bệnh lý thận bằng một cơ chế độc lập với tác dụng chống tăng huyết áp của chúng. Phối hợp điều trị bằng các chất ức chế ACE và chất đối kháng thụ thể angiotensin II cho thấy có tác dụng cộng hợp trong việc giảm huyết áp và microalbumin niệu. Tuy nhiên, cần có thêm nghiên cứu để xác định tác dụng của cách phối hợp này trên chức năng thận. Nếu không dung nạp được một nhóm thuốc này thì có thể dùng một thuốc thuộc nhóm thuốc kia.

Hydrochlorothiazid

- Hydrochlorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và kéo theo nước do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng đặc biệt là kali và magesi, còn calci thì giảm. Hydrochlorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat nhưng tác dụng này thường yếu so với tác dụng bài tiết ion clorid và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể cũng làm giảm tốc độ lọc cầu thận. Các thiazid có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.

- Hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài niệu natri. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ ion natri. Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid thể hiện chậm 1 - 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài giờ. Hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.

Irbesartan - Hydrochlorothiazid:

- Việc kết hợp hydrochlorothiazid và irbesartan tạo ra việc giảm huyết áp với hiệu ứng cộng thông qua các mức liều điều trị của chúng. Kết hợp 12,5 mg hydrochlorothiazid với 300 mg irbesartan một lần/ngày trên những bệnh nhân không được kiểm soát tốt huyết áp khi dùng irbesartan 300 mg một mình làm giảm huyết áp tâm trương đáy (24 giờ sau dùng thuốc) so với giả được là 6,1 mmHg. Kết hợp 300 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid làm giảm toàn bộ huyết áp tâm thu/tâm trương đến 13,6/11,5 mmHg so với giả được.

- Dùng liều duy nhất trong ngày 150 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid làm giảm huyết áp tâm thu/ tâm trương trung bình đáy (24 giờ sau dùng thuốc) là 12,9/ 6,9 mmHg ở những bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Hiệu quả này đạt đỉnh trong 3 - 6 giờ. Khi đánh giá hiệu quả thông qua việc theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ, việc kết hợp irbesartan 150 mg và 12,5 mg hydrochlorothiazid dùng một lần/ngày làm giảm hằng định huyết áp suốt 24 giờ với việc giảm huyết áp tâm thu/tâm trương 24 giờ so với giả được là 15,8/10,0 mmHg. Khi đo huyết áp liên tục ngoại trú thì tỷ lệ đáy/đỉnh của hàm lượng 150/ 12,5 mg là 100%. Tỷ lệ đáy/đỉnh khi đo huyết áp ở cánh tay tại phòng khám là 68% với hàm lượng 150/ 12,5mg và 76% với hàm lượng 300/ 12,5 mg. Người ta nhận thấy tác động lên huyết áp 24 giờ này không kèm với hiện tượng hạ huyết áp quá mức ở mức đỉnh và hằng định về mức an toàn và hiệu quả giảm huyết áp khi dùng liều một lần mỗi ngày. Ở những bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát một cách thích ứng khi chỉ dùng hydrochlorothiazid, việc kết hợp thêm irbesartan giúp làm giảm thêm huyết áp tâm thu/ tâm trương so với giả được trung bình là 11,1/7,2 mmHg.

- Tác động làm hạ huyết áp của irbesartan khi kết hợp với hydrochlorothiazid xuất hiện rõ rệt kể từ sau khi dùng liều đầu tiên và rõ nhất là sau 1 - 2 tuần, và hiệu quả này đạt tối đa sau 6 - 8 tuần. Trong các nghiên cứu có theo dõi dài hạn, hiệu quả của irbesartan/hydrochlorothiazid được duy trì suốt hơn 1 năm. Mặc dù không có nghiên cứu đặc biệt, hiện tượng huyết áp dội ngược không thấy xảy ra với irbesartan lẫn hydrochlorothiazid.

- Tác động của sự kết hợp irbesartan với hydrochlorothiazid trên tỷ lệ tử vong và thương tật không được nghiên cứu. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị dài hạn với hydrochlorothiazid làm giảm nguy cơ tử vong và thương tật do bệnh tim mạch.

- Không có sự khác biệt về tuổi và giới về mặt đáp ứng với thuốc. Khi irbesartan dùng cùng lúc với hydrochlorothiazid liều thấp (ví dụ như 12,5 mg một ngày) đáp ứng hạ huyết áp ở bệnh nhân da đen tương tự như bệnh nhân không phải da đen.

Đặc tính dược động học:

Irbesartan

- **Hấp thu:** Irbesartan hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa với sinh khả dụng từ 60 – 80%. Thức ăn không làm thay đổi nhiều đến sinh khả dụng của thuốc.
- **Phân bố:** Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 96%. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 53 - 93 lít. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 1 – 2 giờ sau một liều uống. Nồng độ thuốc trong máu đạt trạng thái cân bằng ổn định sau 3 ngày uống, với liều dùng ngày 1 lần.
- **Chuyển hóa:** Thuốc chuyển hoá ở gan nhờ quá trình liên hợp glucuronic và oxy hoá. Irbesartan được oxy hoá chủ yếu qua xúc tác của isoenzym CYP2C9 của cytochrom P₄₅₀.
- **Thải trừ:** Irbesartan và các sản phẩm chuyển hoá được đào thải qua mật và thận. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan đánh dấu bằng ¹⁴C, thấy khoảng 20% lượng thuốc thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại (khoảng 80%) qua phân. Một lượng nhỏ dưới 2% của liều đào thải qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Thời gian bán thải của thuốc là 11 – 15 giờ.

Hydrochlorothiazid

- Sau khi uống, hydrochlorothiazid hấp thu tương đối nhanh, khoảng 65 – 75% liều sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim. Thức ăn có thể làm giảm hấp thu của thuốc. Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu. 40 – 68% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Nửa đời của hydrochlorothiazid khoảng 9,5 – 13 giờ, nhưng có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nên cần điều chỉnh liều. Hydrochlorothiazid đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi.
- Tác dụng lợi tiểu xuất hiện sau khi uống 2 giờ, đạt tối đa sau 4 giờ và kéo dài khoảng 12 giờ.
- Tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra chậm hơn tác dụng lợi tiểu nhiều và chỉ có thể đạt được tác dụng đầy đủ sau 2 tuần, ngay cả với liều tối ưu giữa 12,5 – 25 mg/ ngày. Điều quan trọng cần biết là tác dụng chống tăng huyết áp của hydrochlorothiazid thường đạt được tối ưu ở liều 12,5 mg. Các hướng dẫn điều trị và thử nghiệm lâm sàng hiện đều nhấn mạnh cần sử dụng liều thấp nhất và tối ưu, điều đó làm giảm được nguy cơ tác dụng có hại. Vấn đề quan trọng là phải chờ đủ thời gian để đánh giá sự đáp ứng của cơ thể đối với tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid, vì tác dụng trên sức cản ngoại vi cần phải có thời gian mới thể hiện rõ.
- **Suy thận:** Ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc những bệnh nhân đang thẩm tách máu, các thông số dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng đáng kể. Irbesartan không bị thẩm phân loại trừ. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 20 ml/ phút, thời gian bán hủy thải trừ của hydrochlorothiazid tăng đến 21 giờ.
- **Suy gan:** Ở những bệnh nhân bị xơ gan nhẹ đến trung bình, các thông số dược động học của irbesartan không bị thay đổi đáng kể. Các nghiên cứu đã không được thực hiện ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Quy cách 1: Hộp 2 vỉ nhôm – PVC trắng sữa, vỉ 14 viên nén bao phim.
- Quy cách 2: Hộp 3 vỉ nhôm – PVC trắng sữa, vỉ 14 viên nén bao phim.
- Quy cách 3: Hộp 10 vỉ nhôm – PVC trắng sữa, vỉ 14 viên nén bao phim.

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

- **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C, trong vỉ kín. Để thuốc ra khỏi tầm nhìn và tầm tay của trẻ em.
- **Hạn dùng:**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, thành phố Hồ Chí Minh.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai.

