

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

IRBEMAC H 150

(Viên nén bao phim Irbesartan 150 mg + Hydrochlorothiazide 12,5 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Irbesartan.....150 mg
Hydrochlorothiazide.....12,5 mg

Thành phần tá dược: Carboxymethylcellulose calcium (ECG-505), colloidal silicon dioxide (Aerosil 200), povidon (Plasdone K-29/32), sodium starch glycolate type A (Glycols), talc, magnesium stearate (nguồn thực vật), Opadry II Pink 32F84835 (thành phần: hypromellose, lactose monohydrate, titanium dioxide, polyethylene glycol 3000, iron oxide yellow, iron oxide red).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu hồng đào, hình oval, một mặt được dập “ML 34”, mặt còn lại nhẵn.

CHỈ ĐỊNH

Viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg được chỉ định dùng cho những bệnh nhân tăng huyết áp (tăng huyết áp nguyên phát), khi điều trị riêng lẻ với irbesartan hoặc hydrochlorothiazide mà vẫn không kiểm soát được huyết áp một cách thỏa đáng.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg có thể được dùng một lần mỗi ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn. Liều dùng với các thành phần riêng lẻ (là irbesartan và hydrochlorothiazide) có thể được khuyến dùng.

Khi thích hợp về mặt lâm sàng có thể cân nhắc thay đổi trực tiếp từ đơn trị liệu sang phối hợp cố định:

- Viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg có thể được dùng ở những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp thỏa đáng với hydrochlorothiazide hoặc irbesartan 150 mg đơn trị liệu.

Không nên dùng liều cao hơn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide một lần mỗi ngày.

Khi cần thiết, viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg có thể được dùng cùng với thuốc trị tăng huyết áp khác (xem các phần *Chống chỉ định*, *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, *Tương tác và tương kỵ của thuốc*, và *Dược lực học*).

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Suy thận: Do trong thành phần thuốc có hydrochlorothiazide, viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg không được khuyến dùng cho bệnh nhân rối loạn chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút). Thuốc lợi tiểu quai được ưu tiên hơn thiazide đối với các bệnh nhân này. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinine ≥ 30 ml/phút (xem các phần *Chống chỉ định*, *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Suy gan: Viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg không được chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng. Thiazide nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy chức năng gan. Không cần điều chỉnh liều Viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg trong bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (xem phần 4.3).

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg ở người cao tuổi.

Trẻ em: Viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg không được khuyến dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên vì tính an toàn và hiệu quả chưa được thành lập. Không có sẵn dữ liệu.



Cách dùng: Dùng bằng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không được dùng Viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg trong các trường hợp sau:

- Quá mẫn cảm với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc, hoặc các chất dẫn xuất sulfonamid khác (hydrochlorothiazide là dẫn xuất sulfonamide).
- 3 tháng giữa và cuối thai kỳ.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút).
- Hạ kali máu dai dẳng, tăng calci máu.
- Suy gan nặng, xơ gan mật và ú mật.
- Sử dụng đồng thời viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg với các sản phẩm có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tốc độ lọc cầu thận (GFR) < 60 ml/phút/1,73 m²) (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân bị giảm thể tích máu - hạ huyết áp: Viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg rất hiếm khi gây ra hạ huyết áp triệu chứng 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 liều 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 điều trị bằng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Hẹp động mạch thận - tăng huyết áp do động mạch thận: 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 ghi nhận, những tác động tương tự như vậy nên được tiên liệu trước khi dùng Viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Suy thận và ghép thận: Khi dùng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg cho những bệnh nhân suy thận, cần giám sát định kỳ nồng độ kali, creatinine và acid uric trong huyết thanh. Chưa có kinh nghiệm nào liên quan đến việc dùng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg cho những bệnh nhân mới ghép thận. Không nên dùng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg cho những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút). Tăng urê huyết do thuốc lợi tiểu thiazide 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 creatinine > 30 ml/phút. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình (độ thanh thải creatinine > 30 ml/phút nhưng < 60 ml/phút) sự kết hợp liều cố định này nên được dùng với sự thận trọng.

Suy gan: Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide 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. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng nào về việc dùng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg ở những bệnh nhân suy gan.

Chứng hẹp van 2 lá và hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim tắc nghẽn phì đại: Cũng như 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 aldosterone nguyên phát: Nhìn chung những bệnh nhân tăng aldosterone nguyên phát sẽ không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp có tác động ức chế hoạt động hệ renin-angiotensin. Do đó, không nên dùng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Tác động trên chuyển hoá và nội tiết: Điều trị bằng thiazide có thể làm suy giảm sự dung nạp glucose. Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể lộ rõ trong thời gian điều trị bằng thiazide. Irbesartan có thể gây hạ đường huyết, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường. Ở những bệnh nhân điều trị bằng insulin hoặc các thuốc điều trị đái tháo đường, nên xem xét theo dõi glucose huyết phù hợp, có thể cần thay đổi liều insulin hoặc thuốc điều trị đái tháo đường.

Nồng độ cholesterol và triglyceride tăng có liên quan với việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide; tuy nhiên với liều 12,5mg trong viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg,



không có hoặc tác động tối thiểu đã được báo cáo.

Chứng tăng acid uric máu có thể xuất hiện hoặc bệnh gout có thể trầm trọng hơn ở một số bệnh nhân dùng thiazide.

Sự mất cân bằng chất điện giải: Cũng 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 thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, 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, ngủ gà, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, tim đập nhanh, và rối loạn dạ dày-ruột như buồn nôn hoặc nôn.

Mặc dù hạ kali huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc lợi tiểu thiazide, 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, bệnh nhân đang trong giai đoạn tiểu nhiều, bệnh nhân ăn uống thiếu chất điện giải và 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 viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg, nhất là bệnh nhân suy thận và/hoặc suy tim, và đái tháo đường. Khuyến cáo theo dõi kali huyết thanh ở bệnh nhân có nguy cơ. Nên thận trọng khi dùng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chất thay thế bổ sung kali hoặc muối chứa kali với viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Không có bằng chứng rằng irbesartan làm giảm hoặc ngăn ngừa việc giảm natri huyết do thuốc lợi tiểu gây ra. Nhìn chung sự thiếu hụt chloride là nhẹ và không cần phải điều trị.

Các thiazide 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 đáng kể có thể là dấu hiệu của cường tuyến cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng dùng các thiazide trước khi tiến hành các xét nghiệm về chức năng tuyến cận giáp.

Các thiazide còn làm tăng bài tiết magnesi qua nước tiểu, dẫn tới hạ magnesi máu.

Lithi: Không khuyến cáo phối hợp lithi và viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Thử nghiệm chống doping: Hydrochlorothiazide có trong thuốc này có thể làm cho các kết quả thử nghiệm chống chất kích thích dương tính.

Tổng quát: 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 suy thận cấp hiểm gặp. Cũng 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 hydrochlorothiazide 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.

Bạo phát hoặc kích hoạt lupus ban đỏ toàn thân được báo cáo đối với bệnh nhân dùng các thuốc lợi tiểu thiazide.

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo với các thuốc lợi tiểu thiazide. Nếu xảy ra phản ứng nhạy cảm với ánh sáng trong quá trình điều trị, khuyến cáo dừng điều trị. Nếu việc tái điều trị bằng thiazide được coi là cần thiết, khuyến cáo bảo vệ các phần phơi nhiễm với ánh sáng hoặc tia UVA nhân tạo.

Có thai: Không nên dùng chất đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs). Trừ khi AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển sang điều trị tăng huyết áp thay thế mà đã được công bố là an toàn sử dụng ở phụ nữ có thai. Khi phát hiện có thai, dừng điều trị bằng AIIRA ngay lập tức, và nếu phù hợp, sử dụng biện pháp thay thế.

Tràn dịch màng đệm, cận thị cấp tính và bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính thứ phát: Các thuốc sulfonamide hoặc dẫn xuất sulfonamide có thể gây ra một phản ứng đặc biệt, dẫn đến tràn



dịch màng đệm với khiếm khuyết thị trường, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Hydrochlorothiazide là một sulfonamide, cho đến nay chỉ có các trường hợp riêng lẻ về bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính được báo cáo với hydrochlorothiazide. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính tình trạng giảm thị lực, đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Cách điều trị chính là ngừng sử dụng thuốc càng nhanh càng tốt. Các phương pháp điều trị y tế hoặc phẫu thuật kịp thời có thể cần được xem xét nếu áp lực nội nhãn vẫn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

Tá được:

Natri: Thuốc có chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, có thể coi là “không chứa natri”.

Lactose: Thuốc có chứa lactose monohydrate, bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu latase tổng hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Ung thư da không tế bào hắc tố: Tăng nguy cơ ung thư không tế bào hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] với liều tích lũy gia tăng của nồng độ hydrochlorothiazide đã được quan sát trong 2 nghiên cứu dịch tễ học dựa trên Cơ quan đăng ký ung thư quốc gia Đan Mạch.

Các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng của hydrochlorothiazide có thể hoạt động như một cơ chất bất khả thi cho NMSC.

Bệnh nhân dùng hydrochlorothiazide nên được thông báo về nguy cơ NMSC và nên thường xuyên được kiểm tra da cho bất kỳ tổn thương mới và báo cáo kịp thời bất kỳ tổn thương da đáng ngờ. Các biện pháp phòng ngừa có thể như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và, trong trường hợp phơi nhiễm, nên chỉ dẫn bảo vệ đầy đủ để giúp bệnh nhân có khả năng bao gồm kiểm tra mô học của sinh thiết.

Việc sử dụng hydrochlorothiazide cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã bị NMSC trước đó.

Độc tính cấp trên hô hấp: Một vài trường hợp rất hiếm gặp độc tính hô hấp cấp nghiêm trọng, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARD) đã được báo cáo sau khi sử dụng hydrochlorothiazide. Phù phổi thường xuất hiện trong vòng vài phút hoặc giờ sau khi dùng hydrochlorothiazide. Khi khởi phát, các triệu chứng bao gồm khó thở, sốt, suy phổi và hạ huyết áp. Nếu chẩn đoán nghi ngờ ARD, nên ngừng sử dụng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg và áp dụng biện pháp điều trị thích hợp.

Không nên dùng hydrochlorothiazide cho những bệnh nhân trước đây đã từng bị ARDS sau khi dùng hydrochlorothiazide.

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

Phụ nữ có thai

Các kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs)

Việc sử dụng các AIIRA là không khuyến cáo trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng AIIRA trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ liên quan đến quy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nhỏ trong rủi ro. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học kiểm soát về nguy cơ với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs), những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được điều trị thay thế bằng thuốc trị tăng huyết áp đã được thiết lập hồ sơ an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRAs ngay lập tức và nếu cần, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Điều trị bằng AIIRAs từ sau tháng thứ 3 của thai kỳ được biết là gây độc cho người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu đã dùng AIIRAs từ 3 tháng thứ 2 của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng AIIRA nên được theo dõi chặt chẽ về hạ huyết áp.



Hydrochlorothiazide

Có ít kinh nghiệm với hydrochlorothiazide đối với phụ nữ có thai, đặc biệt là trong 3 tháng đầu. Nghiên cứu trên động vật là không đủ. Hydrochlorothiazide qua được nhau thai. Dựa trên cơ chế tác động dược lý của hydrochlorothiazide, việc sử dụng trong 3 tháng giữa và cuối có thể ảnh hưởng đến tưới máu nhau thai và có thể gây ra ảnh hưởng đến thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazide không nên được sử dụng cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai, không có lợi cho quá trình bệnh.

Hydrochlorothiazide không nên được sử dụng cho phụ nữ mang thai bị tăng huyết áp nguyên phát trừ trường hợp rất hiếm là không thể dùng thuốc điều trị khác.

Vì viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg có chứa hydrochlorothiazide, thuốc không được khuyến dùng trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ. Việc chuyển sang một phương pháp điều trị thay thế phù hợp nên được thực hiện trước khi có kế hoạch mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Các kháng thụ thể angiotensin II (ATIRAs)

Do không có thông tin về việc sử dụng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg ở phụ nữ cho con bú, không khuyến cáo sử dụng và nên được thay thế bằng các phương pháp điều trị đã được công bố an toàn sử dụng cho phụ nữ cho con bú, đặc biệt là khi trẻ bú mẹ là trẻ sơ sinh hoặc sinh thiếu tháng.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Các thiazide ở liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế sản xuất sữa. Sử dụng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg không được khuyến cáo. Nếu sử dụng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg cho phụ nữ cho con bú, nên giữ liều thấp nhất có thể.

Khả năng sinh sản

Irbesartan không có tác động trên khả năng sinh sản ở chuột được điều trị và con của chúng ở liều có thể gây độc tính trên cha mẹ.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Dựa trên đặc tính dược lực học, viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg ít khả năng ảnh hưởng khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, nên lưu ý rằng tình thoảng có thể chóng mặt hoặc mệt mỏi trong quá trình điều trị tăng huyết áp.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác: Hiệu quả trị tăng huyết áp của viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg có thể tăng thêm khi dùng kèm với các thuốc trị tăng huyết áp khác. Irbesartan và hydrochlorothiazide (với liều đến 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide) có thể phối hợp an toàn với các thuốc trị tăng huyết áp khác bao gồm thuốc chẹn kênh calci và chẹn beta-adrenergic. Điều trị với thuốc lợi tiểu liều cao trước có thể dẫn đến sự mất dịch nhiều và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với irbesartan có hoặc không có kèm thuốc lợi tiểu thiazid trừ khi sự mất dịch nhiều đã được điều chỉnh.

Các sản phẩm có chứa aliskiren hoặc chất ức chế ACE: Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy sự ức chế kép của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan có liên quan với tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) xảy ra với tần suất cao hơn so với việc sử dụng một loại tác động trên RAAS duy nhất.

Lithi: Sự tăng có hồi phục của nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo trong thời gian sử dụng lithi cùng với chất ức chế men chuyển. Ngoài ra độ thanh thải thận của lithi bị giảm bớt bởi thiazide do đó nguy cơ độc tính của lithi có thể tăng thêm với viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg. Nên thận trọng khi dùng chung lithi và viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg và theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

Các thuốc ảnh hưởng đến kali: Tác động gây mất kali của hydrochlorothiazide được giảm thiểu



do tác động giữ kali của irbesartan. Tuy nhiên, tác động này của hydrochlorothiazide trên kali huyết thanh có khả năng xảy ra khi dùng phối hợp các thuốc khác gây mất kali và hạ kali huyết (ví dụ như thuốc lợi tiểu bài tiết kali niệu, thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolone, natri penicillin G). Ngược lại, dựa trên kinh nghiệm của việc dùng các thuốc khác làm ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin, dùng chung với các thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali, các muối thay thế có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể tăng mức độ kali huyết thanh (như natri heparin) có thể làm tăng kali huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi đầy đủ nồng độ kali huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ.

Các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh: Việc theo dõi định kỳ kali huyết thanh được khuyến cáo khi dùng viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg đồng thời với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh (như các digitalis glycoside, thuốc chống loạn nhịp).

Thuốc chống viêm không steroid: Khi dùng các chất đối kháng angiotensin II đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acetylsalicylic acid (> 3/ngày) và NSAID không chọn lọc), có thể làm suy giảm tác dụng hạ huyết áp.

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển, sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II và NSAID có thể dẫn tới tăng nguy cơ làm xấu đi chức năng thận, bao gồm có thể suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận kém trước đó. Thận trọng với sự kết hợp này, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bổ sung nước đầy đủ và xem xét theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời, và định kỳ sau đó.

Repaglinide: Irbesartan có khả năng ức chế OATP1B1. Trong một nghiên cứu lâm sàng, đã có báo cáo rằng irbesartan làm tăng C_{max} và AUC của repaglinide (chất nền của OATP1B1) tương ứng 1,8 lần và 1,2 lần, khi dùng 1 giờ trước khi dùng repaglinide. Trong một nghiên cứu khác, không có tương tác dược động học liên quan đã được báo cáo, khi 2 thuốc dùng đồng thời. Do đó, có thể cần phải điều chỉnh liều các thuốc điều trị đái tháo đường như repaglinide.

Các thông tin khác về tương tác của irbesartan: Trong một nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng bởi hydrochlorothiazide. Irbesartan được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và ở mức thấp hơn bởi sự glucuronide hóa. Không có tương tác dược động học hoặc dược lực học đáng kể được quan sát thấy khi dùng irbesartan đồng thời với warfarin, một thuốc bị chuyển hóa bởi CYP2C9. Tác động của chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin trên dược động học của irbesartan chưa được đánh giá. Dược động học của digoxin không bị thay đổi khi dùng cùng với irbesartan.

Các thông tin khác về tương tác của hydrochlorothiazide: Khi dùng đồng thời, các thuốc sau có thể tương tác với các thuốc lợi tiểu thiazide.

Alcohol (rượu): Khả năng gây hạ huyết áp tư thế.

Các thuốc điều trị đái tháo đường (đường uống và insulin): Có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc trị đái tháo đường;

Các Cholestyramin và Colestipol resins: Sự hấp thu hydrochlorothiazide kém đi khi có sự hiện diện của các nhựa trao đổi anion. Nên uống viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg ít nhất 1 giờ đến 4 giờ sau khi dùng các thuốc này.

Các corticosteroid, ACTH: Mất điện giải, đặc biệt hạ kali huyết;

Các digitalis glycoside: Thiazide gây ra hạ kali huyết hoặc hạ magesi huyết làm dễ khởi phát loạn nhịp tim gây ra bởi digitalis;

Các thuốc chống viêm không steroid: Các thuốc kháng viêm không steroid có thể làm giảm lợi tiểu, giảm bài tiết natri niệu và giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazide ở một số bệnh nhân;

Các amine tăng huyết áp (như noradrenalin): Tác động của các amin tăng huyết áp có thể bị giảm đi, nhưng không đủ để ngăn cản việc sử dụng chúng;

Các thuốc giãn cơ vân không khử cực (như tubocurarin): Hydrochlorothiazide làm tăng tác động giãn cơ vân không khử cực;

Thuốc trị bệnh gout: Cần điều chỉnh liều các thuốc trị bệnh gout bởi vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng acid uric huyết thanh. Có thể cần tăng liều dùng probenecide hoặc sulfinpyrazon. Dùng



kết hợp với thuốc lợi tiểu thiazide có thể tăng tỉ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol;

Các muối calci: Thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng calci huyết thanh do làm giảm bài tiết calci. Nếu phải bổ sung calci hoặc các thuốc giữ calci (như liệu pháp vitamin D), nồng độ calci huyết thanh cần được theo dõi và điều chỉnh liều calci cho phù hợp;

Carbamazepine: Dùng đồng thời carbamazepine và hydrochlorothiazide có liên quan đến nguy cơ hạ natri huyết triệu chứng. Theo dõi điện giải trong quá trình dùng đồng thời. Nếu có thể, nên sử dụng nhóm thuốc lợi tiểu khác;

Các tương tác khác: Thiazide làm gia tăng tác động tăng đường huyết của các chất chẹn beta và diazoxide. Các chất kháng cholinergic (như atropine, beperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu loại thiazide do làm giảm nhu động dạ dày ruột và tốc độ làm rỗng dạ dày. Các thiazide có thể làm tăng nguy cơ của các tác dụng không mong muốn gây ra bởi amantadine. Thiazide có thể làm giảm bài tiết qua thận các thuốc độc tế bào (như cyclophosphamide, methotrexate) và làm tăng cường tác động ức chế tủy.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Dạng phối hợp irbesartan/hydrochlorothiazide

Trong số 898 bệnh nhân tăng huyết áp được dùng nhiều liều irbesartan/hydrochlorothiazide (khoảng: 37,5 mg/6,25 mg đến 300 mg/25 mg) trong các thử nghiệm kiểm soát giả được, 29,5% bệnh nhân gặp các tác dụng bất lợi. Các tác dụng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất là chóng mặt (5,6%), mệt mỏi (4,9%), nôn/buồn nôn (1,8%) và tiêu bất thường (1,4%). Ngoài ra, tăng nitơ ure máu (BUN) (2,3%), creatine kinase (1,7%) và creatinine (1,1%) cũng thường được thấy trong các thử nghiệm.

Bảng 1 đưa ra các tác dụng không mong muốn quan sát được từ báo cáo tự phát và trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát giả được.

Tần suất của các tác dụng không mong muốn liệt kê dưới đây được xác định theo quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/1.000$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính được tần suất từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần số, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần độ nghiêm trọng.

Bảng 1: Tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm có kiểm soát giả được và báo cáo tự phát

Xét nghiệm	Thường gặp	Tăng nitơ ure máu (BUN), creatinine và creatine kinase
	Ít gặp	Giảm kali và natri huyết thanh
Rối loạn tim	Ít gặp	Ngất, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, phù
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Chóng mặt
	Ít gặp	Hạ huyết áp tư thế
	Không rõ	Đau đầu
Rối loạn tai và tai trong	Không rõ	Ù tai
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Không rõ	Ho
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Nôn, buồn nôn
	Ít gặp	Tiêu chảy
	Không rõ	Khó tiêu, rối loạn vị giác
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Tiểu tiện bất thường
	Không rõ	Suy giảm chức năng thận bao gồm cả trường hợp suy thận ở bệnh nhân có nguy cơ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Sưng các chi (bàn tay, bàn chân)
	Không rõ	Đau khớp, đau cơ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không rõ	Tăng kali máu
Rối loạn mạch máu	Không rõ	Đỏ bừng mặt
Rối loạn toàn thân và tại	Thường gặp	Mệt mỏi



nơi dùng thuốc		
Rối loạn hệ miễn dịch	Không rõ	Phản ứng quá mẫn như phù hạch, phát ban, nổi mề đay
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Vàng da
	Không rõ	Viêm gan, bất thường chức năng gan
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Không rõ	Rối loạn chức năng tình dục

Thông tin thêm về từng thành phần: ngoài các tác dụng không mong muốn liệt kê ở trên đối sản phẩm phối hợp, các tác dụng không mong muốn trước đây đã được báo cáo với từng thành phần có thể gặp phải đối với viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg. Bảng 2 và 3 dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo với từng thành phần của viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Bảng 2: Tác dụng không mong muốn đã được báo cáo với irbesartan		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Không rõ	Giảm tiểu cầu
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Ít gặp	Đau ngực
Rối loạn hệ miễn dịch	Không rõ	Phản ứng phản vệ bao gồm cả sốc phản vệ

Bảng 3: Tác dụng không mong muốn đã được báo cáo với hydrochlorothiazide		
Xét nghiệm	Không rõ	Mất cân bằng điện giải (bao gồm hạ kali và natri máu), tăng acid uric máu, glucose niệu, tăng đường huyết, tăng cholesterol và triglyceride
Rối loạn tim	Không rõ	Rối loạn nhịp tim
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Không rõ	Thiếu máu bất sản, suy tủy xương, giảm bạch cầu/mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ thần kinh	Không rõ	Chóng mặt, dị cảm, đau đầu nhẹ, bồn chồn
Rối loạn mắt	Không rõ	Nhìn mờ thoáng qua, vàng mắt, cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng thứ cấp, tràn dịch màng đệm
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS)
	Không rõ	Suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi)
Rối loạn tiêu hóa	Không rõ	Viêm tụy, chán ăn, tiêu chảy, táo bón, kích ứng dạ dày, viêm tuyến nước bọt (sialadenitis), ăn mất ngon
Rối loạn thận và tiết niệu	Không rõ	Viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận
Rối loạn da và mô dưới da	Không rõ	Phản ứng phản vệ, hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm mạch hoại tử (viêm mạch máu, viêm mạch dưới da), phản ứng giống lupus ban đỏ da, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, phát ban, mề đay
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Không rõ	Yếu cơ, chuột rút
Rối loạn mạch	Không rõ	Hạ huyết áp tư thế
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Không rõ	Sốt
Rối loạn gan-mật	Không rõ	Vàng da (vàng da ứ mật trong gan)
Rối loạn tâm thần	Không rõ	Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Không rõ	Ung thư da không phải tế bào hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và tế bào vảy)

Ung thư da không phải tế bào hắc tố: dựa trên dữ liệu có sẵn từ nghiên cứu dịch tễ, đã quan sát thấy sự liên quan phụ thuộc liều tích lũy của hydrochlorothiazide và NMSC.



Tác tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều của hydrochlorothiazide (đặc biệt là rối loạn điện giải) có thể tăng lên khi dùng liều hydrochlorothiazide.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin cụ thể về điều trị khi sử dụng quá liều viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg. Bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ, và nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Việc xử lý phụ thuộc vào thời gian từ lúc uống vào và sự trầm trọng của các triệu chứng. Các phương án xử trí bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt có thể được sử dụng trong điều trị quá liều. Các chất điện giải và creatinine 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.

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

Quá liều hydrochlorothiazide biểu hiện bằng mất chất điện giải (giảm kali huyết, giảm clorid huyết, giảm natri huyết) và sự mất nước do lợi tiểu 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 digitalis glycoside hoặc một số thuốc chống loạn nhịp.

Irbesartan không được loại bỏ bằng thẩm tách máu. Mức độ loại hydrochlorothiazide bởi sự thẩm tách máu thì chưa rõ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: đối kháng angiotensin II, dạng phối hợp. *Mã ATC:* C09DA04.

Cơ chế tác dụng

Viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg là kết hợp của một đối kháng thụ thể angiotensin-II, irbesartan, và một thuốc lợi tiểu thiazide, hydrochlorothiazide. Sự kết hợp của các thành phần này tạo ra hiệu quả chống tăng huyết áp, làm giảm huyết áp ở một mức độ tốt hơn so với khi dùng riêng lẻ từng thành phần.

Irbesartan là một thuốc dùng đường uống có tác dụng đối kháng chọn lọc trên thụ thể angiotensin-II (phân nhóm AT₁). Thuốc chặn toàn bộ tác động của angiotensin-II qua trung gian thụ thể AT₁ bất kể nguồn gốc hoặc đường tổng hợp của angiotensin-II. Đối kháng chọn lọc thụ thể của angiotensin-II (AT₁) làm tăng nồng độ renin và angiotensin-II, làm giảm nồng độ aldosterone huyết tương. Nồng độ kali trong huyết thanh không bị ảnh hưởng đáng kể bởi irbesartan với liều khuyến cáo trên những bệnh nhân không có nguy cơ mất cân bằng điện giải. Irbesartan không ức chế men chuyển (kininase-II) là men tạo ra angiotensin-II và là men tác động lên sự thoái giáng của bradykinin thành các chất chuyển hóa bất hoạt. Irbesartan không cần phải chuyển thành các chất chuyển hóa để có tác động này.

Hydrochlorothiazide là một thuốc lợi tiểu nhóm thiazide. Cơ chế chống tăng huyết áp của nhóm lợi tiểu thiazide không được biết rõ. Thiazide tác động trên cơ chế tái hấp thu điện giải tại ống thận, trực tiếp làm tăng thải trừ natri và chloride với lượng gần tương đương nhau. Tác động của hydrochlorothiazide làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng bài tiết aldosterone kéo theo làm tăng mất kali và bicarbonat, làm giảm kali huyết tương. Có lẽ thông qua tác động chặn hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, việc dùng đồng thời với irbesartan giúp khắc phục việc mất kali do các thuốc lợi tiểu này. Khi dùng hydrochlorothiazide, tác dụng lợi tiểu khởi phát trong vòng 2 giờ, và đạt mức cao nhất trong vòng 4 giờ và kéo dài khoảng 6-12 giờ.

Việc kết hợp hydrochlorothiazide và irbesartan tạo ra việc giảm huyết áp với hiệu ứng cộng liên quan liều dùng trong khoảng liều điều trị. Việc thêm 12,5 mg hydrochlorothiazide vào 300 mg irbesartan 1 lần/ngày ở bệnh nhân không kiểm soát huyết áp đầy đủ bằng 300 mg irbesartan đơn độc cho kết quả hạ thêm huyết áp tâm trương 6,1 mmHg (sau 24 giờ dùng thuốc) so với nhóm đối chứng giả được. Sự kết hợp 300 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide dẫn đến giảm huyết áp tâm thu/tâm trương lên đến 13,5/11,5 mmHg so với giả được.

Dữ liệu lâm sàng hạn chế (7 trong số 22 bệnh nhân) cho thấy bệnh nhân không được kiểm soát với liều 300 mg/12,5 mg có thể đáp ứng khi tăng liều lên 300 mg/25 mg. Ở những bệnh nhân này, tác dụng hạ huyết áp tăng dần được ghi nhận cho cả huyết áp tâm thu (HATT) và huyết áp tâm trương



(HATTr) (lần lượt là 13,3 và 8,3 mmHg).

Dùng liều 150 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide 1 lần/ngày làm giảm huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình ở mức đáy (24 giờ sau dùng thuốc) là 12,9/6,9 mmHg ở những bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Tác dụng tối đa đạt được 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 hydrochlorothiazide 1 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 được đánh giá bởi theo dõi huyết áp lưu động, thì tỷ lệ đáy/đỉnh của viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg là 100%. Tỷ lệ đáy/đỉnh khi đo huyết áp ở cánh tay tại phòng khám là 68% với viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg. Những tác động trong 24 giờ này đã được quan sát thấy mà không hạ huyết áp quá mức ở đỉnh và là hằng định, an toàn và hiệu quả khi khoảng cách liều 1 lần/ngày.

Ở những bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát một cách đầy đủ chỉ với hydrochlorothiazide, việc kết hợp thêm irbesartan giúp làm trung bình giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương so với giả được là 11,1/7,2mmHg.

Tác động làm hạ huyết áp của irbesartan khi kết hợp với hydrochlorothiazide xuất hiện rõ rệt kể từ sau khi dùng liều đầu tiên và thể hiện đáng kể là trong vòng 1-2 tuần, và hiệu quả này đạt tối đa trong vòng 6-8 tuần. Trong các nghiên cứu dài hạn, hiệu quả của irbesartan/hydrochlorothiazide được duy trì suốt hơn 1 năm. Mặc dù không có nghiên cứu đặc biệt với viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg, hiện tượng huyết áp dội ngược không thấy xảy ra với irbesartan lẫn hydrochlorothiazide.

Tác động của sự kết hợp irbesartan với hydrochlorothiazide 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 hydrochlorothiazide làm giảm nguy cơ tử vong và thương tật do bệnh tim mạch.

Tác dụng của dạng phối hợp irbesartan và hydrochlorothiazide đối với tỉ lệ mắc bệnh và tử vong chưa được nghiên cứu. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị dài hạn bằng hydrochlorothiazide làm giảm nguy cơ tử vong và mắc bệnh tim mạch.

Không có sự khác biệt về mặt đáp ứng với viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg, bất kể tuổi tác hay giới tính. Cũng như các thuốc khác ảnh hưởng hệ renin-angiotensin, bệnh nhân da đen tăng huyết áp ít đáp ứng với điều trị bằng irbesartan đơn độc. Khi irbesartan dùng đồng thời với hydrochlorothiazide 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

Việc kết hợp irbesartan không làm ảnh hưởng lên dược động học của cả hai thuốc.

Hấp thu

Irbesartan và hydrochlorothiazide là những thuốc dùng đường uống và không đòi hỏi phải chuyển hóa để trở thành chất có hoạt tính. Sau khi uống viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg, khả dụng sinh học đường uống tuyệt đối lần lượt là 60-80% đối với irbesartan và 50-80% đối với hydrochlorothiazide. Thức ăn không làm ảnh hưởng lên sinh khả dụng của viên nén irbesartan 150 mg và hydrochlorothiazide 12,5 mg. Nồng độ đỉnh của thuốc đạt được trong 1,5-2 giờ sau dùng đường uống với irbesartan và 1-2,5 giờ với hydrochlorothiazide.

Phân bố

Tỷ lệ gắn kết của irbesartan với protein huyết tương là khoảng 96%, gắn kết không đáng kể với các thành phần tế bào máu. Thể tích phân bố của irbesartan là 53-93 lít. Hydrochlorothiazide gắn kết 68% với protein huyết tương và thể tích phân bố biểu kiến là 0,83-1,14 l/kg.

Tính tuyến tính/không tuyến tính

Irbesartan thể hiện dược động học tuyến tính và tỉ lệ với liều dùng trong khoảng 10 – 600 mg. Tỉ lệ hấp thu qua đường uống tăng ít hơn so với liều dùng khi vượt quá liều 600 mg, cơ chế của hiện tượng này không rõ. Độ thanh thải toàn thân và độ thanh thải qua thận lần lượt là 157-176 và 3,0-3,5 ml/phút. Thời gian bán thải cuối là 11-15 giờ. Nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương đạt được sau 3 ngày kể từ sau khi bắt đầu dùng chế độ liều 1 lần/ngày. Irbesartan được quan sát thấy là tích lũy ít (20%) trong huyết thanh sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Trong một nghiên cứu,



nồng độ irbesartan trong huyết tương ở những bệnh nhân nữ có cao hơn một chút. Tuy nhiên, không có khác biệt về thời gian bán thải và tích lũy irbesartan. Do đó không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân nữ. AUC và C_{max} của irbesartan cũng đôi khi có cao hơn ở những người cao tuổi (≥ 65 tuổi) so với những người trẻ tuổi (18-40 tuổi). Tuy nhiên thời gian bán thải cuối không bị ảnh hưởng rõ rệt do đó không cần thiết phải chỉnh liều ở người cao tuổi. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của hydrochlorothiazide là từ 5-15 giờ.

Chuyển hóa

Sau khi dùng irbesartan có đánh dấu ^{14}C qua đường uống hoặc tĩnh mạch, 80-85% hoạt tính phóng xạ lưu hành trong huyết tương là của irbesartan dạng không thay đổi. Irbesartan được chuyển hóa bởi gan qua liên hợp glucuronide và oxy hóa. Chất chuyển hóa lưu hành chính là irbesartan glucuronide (gần 6%). Nghiên cứu *in vitro* cho thấy irbesartan được oxy hóa chủ yếu bởi enzyme cytochrome P450 CYP2C9, chuyển hóa qua isoenzyme CYP3A4 không đáng kể.

Thải trừ

Irbesartan và chất chuyển hóa được thải trừ qua cả hai đường mật và thận. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan có đánh dấu ^{14}C có khoảng 20% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và phần còn lại trong phân. Có dưới 2% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu là irbesartan dạng không đổi. Hydrochlorothiazide không được chuyển hóa nhưng nhanh chóng bị thải trừ bởi thận. Có ít nhất 61% liều uống vào được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Hydrochlorothiazide qua được nhau thai nhưng không vượt qua được hàng rào máu não và được tiết vào sữa mẹ.

Suy thận: ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc những bệnh nhân đang thẩm tách máu, các thông số dược lý của irbesartan không bị ảnh hưởng đáng kể. Irbesartan không bị loại bỏ khi thẩm phân. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 20 ml/phút, thời gian bán thải của hydrochlorothiazide tăng lên đến 21 giờ.

Suy gan: ở những bệnh nhân bị xơ gan nhẹ đến trung bình, các thông số dược lý của irbesartan không bị thay đổi đáng kể. Không có nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới $30^{\circ}C$, tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Địa chỉ: Phase-II, Plot No. 25-27, Survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman-396210, India (Ấn Độ).

