

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

IRBEMAC H 300

(Viên nén bao phim irbesartan và hydrochlorothiazid 300 mg/12,5 mg)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Irbesartan 300 mg

Hydrochlorothiazid 12,5 mg

Thành phần tá dược: Carboxymethylcellulose calcium (ECG-505), colloidal silicon dioxide (Aerosil 200), povidone (plasdone K-29/32), sodium starch glycolate type A (glycols), talc, magnesium stearate (vegetable grade), opadry II pink 32F84835 (hypromellose 15 cPs, lactose monohydrate, titanium dioxide, polyethylen glycol 3000, iron oxide red, iron oxide yellow).

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc

Viên nén bao phim màu hồng đào, hình ô van, được dập "ML 33" ở một mặt và mặt còn lại nhẵn.

3. Chỉ định:

IRBEMAC H 300 là sự kết hợp của 2 hoạt chất, irbesartan và hydrochlorothiazid. Irbesartan thuộc nhóm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II. Angiotensin-II là một chất do cơ thể sinh ra gắn lên thụ thể của nó ở mạch máu làm co mạch máu. Kết quả là làm tăng huyết áp.

Irbesartan ngăn chặn việc gắn của angiotensin-II lên thụ thể do đó làm mạch máu giãn ra và làm hạ huyết áp. Hydrochlorothiazid là một trong các thuốc thuộc nhóm lợi tiểu thiazid có tác dụng làm tăng lượng nước tiểu bài xuất và do đó cũng làm hạ huyết áp.

Hai hoạt chất trong IRBEMAC H 300 cùng làm hạ huyết áp tốt hơn là khi dùng riêng lẻ từng thành phần.

IRBEMAC H 300 được chỉ định dùng cho những bệnh nhân tăng huyết áp, khi điều trị với từng đơn chất irbesartan hoặc hydrochlorothiazid mà vẫn không kiểm soát được huyết áp một cách thỏa đáng.

4. Liều dùng, cách dùng:

Liều dùng:

Liều thông thường của IRBEMAC H 300 là 1 viên mỗi ngày. IRBEMAC H 300 thường được bác sĩ chỉ định dùng cho bạn khi các phương pháp điều trị tăng huyết áp trước đó không đủ để hạ huyết áp của bạn. Bác sĩ sẽ hướng dẫn bạn cách chuyển từ điều trị trước đó sang dùng IRBEMAC H 300.

Đường dùng và cách dùng:

Đường uống. Viên thuốc nên được nuốt với một lượng chất lỏng thích hợp (như một ly nước). Bạn có thể dùng thuốc trong hay ngoài bữa ăn. Bạn nên dùng thuốc vào cùng một thời điểm



trong ngày. Điều quan trọng là bạn phải dùng IRBEMAC H 300 liên tục cho đến khi bác sĩ quyết định dùng phương cách khác.

Hiệu quả hạ áp tối đa đạt được 6-8 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Trẻ em không nên dùng IRBEMAC H 300

Không nên dùng IRBEMAC H 300 cho trẻ em dưới 18 tuổi. Nếu trẻ em lỡ nuốt phải vài viên thuốc, hãy báo ngay với bác sĩ.

Nếu bạn quên dùng thuốc

Nếu bạn quên dùng liều thuốc trong ngày, hãy dùng liều tiếp theo như bình thường. Không được dùng liều gấp đôi để bù lại liều thuốc đã quên.

Nếu bạn có bất kỳ thắc mắc nào về việc dùng thuốc, hãy hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.

5. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc hoặc với các dẫn chất có nguồn gốc từ sulfonamid (hydrochlorothiazid là một dẫn xuất sulfonamid).
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút).
- Hạ kali máu và tăng calci máu dai dẳng.
- Suy gan nặng, xơ gan và ứ mật.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid với các thuốc có chứa aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (độ lọc cầu thận (GFR) < 60 mL/phút/1,73 m²).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Hạ huyết áp ở các bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn: Viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid hiếm khi liên quan đến hạ huyết áp triệu chứng ở bệnh nhân tăng huyết áp mà không có các yếu tố nguy cơ khác gây hạ huyết áp. Hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc natri do thuốc lợi tiểu mạnh, việc hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy hoặc nôn. Nên điều chỉnh những tình trạng này trước khi bắt đầu điều trị với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid.

Hẹp động mạch thận - tăng huyết áp do mạch máu thận: tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin-II ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một thận hoạt động đơn độc. Mặc dù điều này không được ghi nhận với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid, nhưng nên dự đoán có một tác dụng tương tự.

Suy thận và ghép thận: khi sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy chức năng thận, khuyến cáo nên theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric trong huyết thanh. Không có kinh nghiệm về việc sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân mới được ghép thận. Không nên sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút). Tăng urê máu liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy thận. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin ≥ 30 mL/phút. Tuy nhiên, nên sử dụng một cách thận trọng viên nén kết hợp này ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin ≥ 30 mL/phút nhưng < 60 mL/phút).

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS): có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (kể cả suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo việc ức chế kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế enzym



chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren. Nếu việc điều trị ức chế kép là thực sự cần thiết, chỉ nên thực hiện việc điều trị này dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, các chất điện giải và huyết áp. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Suy gan: nên sử dụng thận trọng các thuốc nhóm thiazid ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ trong cân bằng dịch và điện giải có thể gây ra hôn mê gan. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy gan.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phi đại tắc nghẽn: cũng như các thuốc giãn mạch khác, cần đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phi đại tắc nghẽn.

Chứng tăng aldosteron nguyên phát: bệnh nhân mắc chứng tăng aldosteron nguyên phát thường sẽ không có đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp hoạt động thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, không khuyến cáo sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid ở nhóm bệnh nhân này.

Ảnh hưởng đến chuyển hóa và nội tiết: điều trị bằng thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể bắt đầu biểu hiện trong khi điều trị bằng thiazid. Irbesartan có thể gây hạ đường huyết, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường. Ở những bệnh nhân điều trị bằng insulin hoặc thuốc trị đái tháo đường, nên xem xét theo dõi lượng đường trong máu phù hợp; có thể cần điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc trị đái tháo đường khi có chỉ định. Việc tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có liên quan đến điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid; tuy nhiên, ở liều 12,5 mg có trong viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid đã được báo cáo là ảnh hưởng tối thiểu hoặc không có ảnh hưởng.

Tăng acid uric máu hoặc bệnh gout có thể xảy ra ở một số bệnh nhân đang điều trị bằng thiazid.

Mất cân bằng điện giải: cũng như đối với những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nên thực hiện việc định kỳ xác định các chất điện giải trong huyết thanh theo các khoảng thời gian thích hợp.

Các thuốc nhóm thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể gây mất cân bằng dịch hoặc chất điện giải (hạ kali máu, hạ natri máu và nhiễm kiềm do hạ clor máu). Các dấu hiệu cảnh báo về sự mất cân bằng dịch hoặc chất điện giải là khô miệng, khát nước, yếu cơ, thờ ơ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, tụt huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn.

Mặc dù hạ kali máu có thể tiến triển khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid, việc điều trị đồng thời với irbesartan có thể làm giảm tác dụng hạ kali máu do lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali máu là lớn nhất ở bệnh nhân xơ gan, ở bệnh nhân bị lợi tiểu nhanh, ở bệnh nhân đang thiếu các chất điện giải và ở bệnh nhân đang điều trị đồng thời với các thuốc nhóm corticosteroid hoặc ACTH. Ngược lại, có thể xảy ra tình trạng tăng kali máu do thành phần irbesartan của viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid, đặc biệt khi bệnh nhân bị suy thận và/hoặc suy tim và đái tháo đường. Cần theo dõi đầy đủ kali huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ. Nên sử dụng thận trọng thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali khi dùng đồng thời với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid.

Không có bằng chứng cho thấy irbesartan sẽ làm giảm hoặc ngăn ngừa hạ natri máu do thuốc lợi tiểu. Sự thiếu hụt clor nói chung là nhẹ và thường không cần điều trị. Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và gây ra tình trạng tăng calci huyết thanh gián đoạn và nhẹ trong trường hợp không có rối loạn chuyển hóa calci. Việc tăng calci máu đáng

kể có thể là dấu hiệu của cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng dùng thiazid trước khi thực hiện các xét nghiệm về chức năng tuyến cận giáp.

Thiazid đã được chứng minh là làm tăng bài tiết magesi trong nước tiểu, có thể dẫn đến hạ magesi máu.

Lithi: không khuyến cáo kết hợp lithi với viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid.

Xét nghiệm doping: hydrochlorothiazid trong thuốc có thể gây kết quả dương tính trong xét nghiệm doping.

Tổng quát: ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), việc điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ảnh hưởng lên hệ thống này có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, tăng urê máu, thiếu niệu hoặc hiếm khi suy thận cấp. Cũng như với bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào, việc hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân mắc bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng khả năng sẽ cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử này.

Sự tăng nặng hoặc khởi phát bệnh lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo với việc sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid.

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm ánh sáng đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu thiazid. Nên dừng điều trị khi xảy ra phản ứng nhạy cảm ánh sáng trong quá trình điều trị. Nếu việc tái sử dụng thuốc lợi tiểu được coi là cần thiết, nên bảo vệ các vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.

Mang thai: không nên bắt đầu điều trị thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) trong khi mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRAs được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên thay đổi phương pháp điều trị tăng huyết áp thay thế an toàn trong thai kỳ. Khi phát hiện có thai, nên ngừng ngay việc điều trị bằng AIIRAs và bắt đầu điều trị khác thay thế khi cần thiết.

Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính và glôcôm góc đóng thứ phát: các thuốc nhóm sulfonamid hoặc các dẫn chất sulfonamid, có thể gây ra một phản ứng đặc trưng, gây cận thị thoáng qua và glôcôm góc đóng cấp tính. Mặc dù hydrochlorothiazid là một thuốc sulfonamid, nhưng chỉ có các trường hợp riêng lẻ glôcôm góc đóng cấp tính đã được báo cáo khi sử dụng hydrochlorothiazid. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính hoặc sự suy giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi dùng thuốc. Glôcôm góc đóng cấp tính nếu không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị chủ yếu là ngưng thuốc càng nhanh càng tốt. Có thể cần phải xem xét các điều trị y tế hoặc phẫu thuật kịp thời nếu vẫn không kiểm soát được áp lực nội nhãn. Các yếu tố nguy cơ của tình trạng glôcôm góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin.

Tá được: Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi viên thuốc, nghĩa là về cơ bản là 'không có natri'.

Ung thư da không phải hắc tố: tăng nguy cơ ung thư da không phải hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] với việc tăng liều tích lũy hydrochlorothiazid đã được ghi nhận trong hai nghiên cứu dịch tễ học dựa theo cơ quan đăng ký ung thư quốc gia Đan Mạch (Danish National Cancer Registry).

Các tác động nhạy cảm ánh sáng của hydrochlorothiazid có thể là một cơ chế gây NMSC.

Bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid nên được thông báo về nguy cơ NMSC và nên thường xuyên kiểm tra da xem có bất kỳ tổn thương mới nào không và báo cáo kịp thời mọi tổn thương da nghi ngờ. Các biện pháp phòng ngừa như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và trong trường hợp có tiếp xúc, bệnh nhân cần được bảo vệ đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Nên kiểm tra kịp thời các tổn thương da nghi ngờ bao gồm kiểm tra sinh thiết mô. Có thể cần xem xét lại việc sử dụng hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân đã từng bị NMSC trước đó.

Nhiễm độc đường hô hấp cấp tính: Rất hiếm gặp các trường hợp nghiêm trọng về nhiễm độc đường hô hấp cấp tính, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã được báo cáo sau khi dùng hydrochlorothiazid. Phổi thường phát triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi uống hydrochlorothiazid. Lúc bắt đầu, các triệu chứng bao gồm là khó thở, sốt, suy giảm chức năng phổi và tụt huyết áp. Nếu chẩn đoán nghi ngờ ARDS, nên ngừng sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid và tiến hành điều trị thích hợp. Không nên dùng hydrochlorothiazid cho những bệnh nhân trước đây đã từng bị ARDS sau khi dùng hydrochlorothiazid.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs)

Không khuyến cáo sử dụng AIIRAs trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng AIIRAs trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế enzym chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ một sự gia tăng nhỏ trong nguy cơ gây quái thai. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học có kiểm soát về nguy cơ với AIIRAs, những nguy cơ tương tự vẫn có thể hiện diện đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRAs là thật sự cần thiết, những bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay đổi phương pháp điều trị tăng huyết áp thay thế an toàn trong thai kỳ. Khi phát hiện có thai, nên ngừng ngay việc điều trị bằng AIIRAs và bắt đầu điều trị thay thế khác khi cần thiết.

Sự tiếp xúc với sự điều trị bằng AIIRAs trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ sẽ gây độc tính cho thai nhi ở người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu sự tiếp xúc với AIIRAs đã xảy ra từ ba tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng AIIRAs nên được theo dõi chặt chẽ về hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazid

Hiện có ít kinh nghiệm với hydrochlorothiazid trong thai kỳ, đặc biệt là trong ba tháng đầu của thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật là không đủ. Hydrochlorothiazid qua được nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazid, việc sử dụng thuốc trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể ảnh hưởng đến sự tưới máu nhau thai và có thể gây ra các tác động lên thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazid đối với chứng phù do thai nghén, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai, mà không có tác dụng có lợi trong quá trình điều trị bệnh.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazid đối với tăng huyết áp vô căn ở phụ nữ mang thai trừ những trường hợp hiếm hoi không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác.

Vì viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid có chứa hydrochlorothiazid, không khuyến cáo sử dụng thuốc này trong ba tháng đầu của thai kỳ. Nên chuyển sang một phương pháp điều trị thay thế phù hợp trước khi mang thai theo kế hoạch.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:



Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs)

Do không có thông tin liên quan đến việc sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid trong khi cho con bú, không nên sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid khi cho con bú, tốt hơn là nên sử dụng các phương pháp điều trị thay thế có hồ sơ an toàn tốt hơn, đặc biệt là khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Hiện chưa rõ liệu irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết qua sữa mẹ hay không.

Dữ liệu dược động học/độc tính hiện có ở chuột cho thấy có sự bài tiết của irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của thuốc trong sữa.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid được bài tiết trong sữa người với lượng nhỏ. Các thuốc thiazid ở liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế bài tiết sữa. Không khuyến cáo sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid trong thời gian cho con bú. Nên dùng liều thấp nhất có thể khi sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Irbesartan không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột được điều trị và con của chúng lên đến mức liều gây ra các dấu hiệu đầu tiên về độc tính của chuột bố mẹ.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Dựa vào các đặc tính dược lực học, viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid ít có khả năng ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng chóng mặt và mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra trong quá trình điều trị tăng huyết áp.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác:

Các thuốc chống tăng huyết áp khác

Tác dụng chống tăng huyết áp của viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid có thể tăng khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp khác. Irbesartan và hydrochlorothiazid (ở liều đến 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazid) đã được sử dụng an toàn với các thuốc chống tăng huyết áp khác bao gồm thuốc chẹn kênh calci và thuốc chẹn beta-adrenergic. Điều trị trước đó với các thuốc lợi tiểu liều cao có thể gây giảm thể tích dịch của cơ thể và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với irbesartan cùng hoặc không cùng các thuốc lợi tiểu thiazid trừ khi tình trạng giảm thể tích dịch đã được điều trị.

Các thuốc chứa aliskiren hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

Các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy việc ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến sự xuất hiện các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, hạ kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính) với tần suất cao hơn so với sử dụng đơn độc thuốc tác động trên hệ RAAS.

Lithi

Tăng có phục hồi nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Các tác dụng tương tự đã được báo cáo rất hiếm gặp với irbesartan trước đó. Ngoài ra, sự đào thải lithi ở thận bị giảm bởi các thuốc thiazid do đó nguy cơ độc tính bởi lithi có thể tăng khi sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid. Vì vậy, không khuyến cáo kết hợp lithi và viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid. Nếu cần phải sử dụng kết hợp, khuyến cáo theo dõi thận trọng nồng độ lithi huyết thanh.

Các thuốc ảnh hưởng đến kali



Tác dụng làm giảm kali của hydrochlorothiazid bị giảm bởi tác dụng giữ kali của irbesartan. Tuy nhiên, ảnh hưởng này của hydrochlorothiazid lên kali huyết thanh được dự kiến sẽ tăng lên do các thuốc khác liên quan đến sự mất kali và hạ kali máu (như các thuốc lợi tiểu bài tiết kali khác, thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolon, natri penicillin G). Ngược lại, dựa vào kinh nghiệm sử dụng các thuốc khác làm giảm hệ renin-angiotensin, sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, thực phẩm bổ sung kali, các muối thay thế có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh (như heparin natri) có thể dẫn đến tăng nồng độ kali huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ.

Các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh

Khuyến cáo theo dõi định kỳ kali huyết thanh khi sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh (như glycosid tim, thuốc chống loạn nhịp).

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs)

Khi sử dụng thuốc đối kháng angiotensin II cùng với các thuốc kháng viêm không steroid (như ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và các thuốc kháng viêm không steroid không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp có thể giảm xuống.

Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II và các NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm trầm trọng hơn chức năng thận, bao gồm suy thận cấp tính có thể xảy ra, và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân đã bị suy giảm chức năng thận trước đó. Nên thận trọng khi sử dụng kết hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được cung cấp đủ nước và nên giám sát chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị kết hợp, và định kỳ sau đó.

Repaglinid

Irbesartan có khả năng ức chế OATP1B1. Trong một nghiên cứu lâm sàng, có báo cáo rằng khi irbesartan dùng 1 giờ trước repaglinid đã làm tăng Cmax và AUC của repaglinid (chất của OATP1B1) lần lượt là 1,8 lần và 1,3 lần. Trong một nghiên cứu khác, không có tương tác được động học liên quan nào được báo cáo khi dùng đồng thời hai loại thuốc này. Do đó, nên điều chỉnh liều của thuốc điều trị đái tháo đường như repaglinid khi cần thiết.

Các thông tin khác về tương tác của irbesartan

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng bởi hydrochlorothiazid. Irbesartan được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP2C9 và một phần bởi sự glucuronid hoá. Không có tương tác được động học hoặc dược lực học đáng chú ý khi sử dụng đồng thời irbesartan với warfarin, một thuốc được chuyển hoá bởi CYP2C9. Ảnh hưởng của các chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin lên dược động học của irbesartan chưa được đánh giá. Dược động học của digoxin không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời với irbesartan.

Các thông tin khác về tương tác của hydrochlorothiazid

Khi sử dụng đồng thời, các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid:

Rượu: nguy cơ hạ huyết áp tư thế có thể xảy ra.

Các thuốc điều trị đái tháo đường (thuốc đường uống hoặc insulin): có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc điều trị đái tháo đường.

Nhựa colestiramin và colestipol: sự hấp thu của hydrochlorothiazid bị suy giảm khi có sự hiện diện của các nhựa trao đổi anion. Nên sử dụng viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid ít nhất 1 giờ trước hoặc 4 giờ sau các thuốc này.

Các corticosteroid, ACTH: có thể tăng nguy cơ mất điện giải, đặc biệt là hạ kali máu.



Các glycosid tim: thiazid gây hạ kali máu hoặc hạ maggesi máu có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim do digitalis.

Các thuốc kháng viêm không steroid: sử dụng thuốc kháng viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, bài tiết natri và chống tăng huyết áp của các thuốc lợi tiểu thiazid ở một số bệnh nhân.

Các amin (như noradrenalin): tác dụng của các amin này có thể bị giảm, nhưng chưa đủ để loại trừ việc sử dụng thuốc.

Thuốc giãn cơ xương không khử cực (như tubocurarin): tác dụng của các thuốc giãn cơ xương không khử cực có thể được tăng cường bởi hydrochlorothiazid.

Các thuốc điều trị gout: có thể cần phải điều chỉnh liều của các thuốc điều trị gout do hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Có thể cần tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazon. Sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Các muối calci: các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ calci huyết thanh do giảm sự đào thải. Nếu cần phải sử dụng các sản phẩm bổ sung calci hoặc các thuốc giữ calci (như điều trị bằng vitamin D), nên theo dõi nồng độ calci huyết thanh và điều chỉnh liều calci dựa theo đó.

Carbamazepin: sử dụng đồng thời carbamazepin và hydrochlorothiazid có thể dẫn đến nguy cơ hạ natri máu triệu chứng. Nên theo dõi điện giải khi sử dụng đồng thời. Nếu có thể, nên sử dụng nhóm thuốc lợi tiểu khác.

Các tương tác khác: tác dụng tăng đường huyết của các thuốc chẹn beta và diazoxid có thể tăng lên do các thuốc nhóm thiazid. Các thuốc kháng cholinergic (như atropin, beperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu nhóm thiazid thông qua việc làm giảm nhu động dạ dày ruột và tốc độ làm rỗng dạ dày. Các thuốc thiazid có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn gây ra bởi amantadin. Các thuốc thiazid có thể làm giảm sự đào thải qua trực tràng của các thuốc độc tế bào (như cyclophosphamid, methotrexat) và làm tăng tác dụng ức chế tủy của các thuốc này.

Tương kỵ

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Kết hợp irbesartan/hydrochlorothiazid

Trong số 898 bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị bằng những liều khác nhau của irbesartan/hydrochlorothiazid (từ 37,5 mg/6,25 mg đến 300 mg/25 mg) trong các thử nghiệm có đối chứng giả được, 29,5% bệnh nhân đã xuất hiện các tác dụng không mong muốn. Tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất là chóng mặt (5,6%), mệt mỏi (4,9%), buồn nôn/nôn (1,8%), và tiểu bất thường (1,4%). Ngoài ra, sự gia tăng urê máu (BUN) (2,3%), creatin kinase (1,7%) và creatinin (1,1%) cũng đã được quan sát thường xuyên trong các thử nghiệm.

Bảng 1 liệt kê các tác dụng không mong muốn được ghi nhận từ các báo cáo tự phát và trong các nghiên cứu có đối chứng giả được.

Tần suất của các tác dụng không mong muốn liệt kê bên dưới được xác định theo quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.



Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược và trong các báo cáo tự phát.

<i>Cận lâm sàng</i>	Thường gặp	Tăng urê máu (BUN), creatinin và creatin kinase.
	Ít gặp	Giảm kali và natri huyết thanh
<i>Rối loạn tim</i>	Ít gặp	Ngất, tụt huyết áp, nhịp tim nhanh, phù
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Thường gặp	Chóng mặt
	Ít gặp	Chóng mặt do thay đổi tư thế
	Chưa biết	Đau đầu
<i>Rối loạn tai và mê đạo</i>	Chưa biết	Ù tai
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	Chưa biết	Ho
<i>Rối loạn tiêu hoá</i>	Thường gặp	Buồn nôn/nôn
	Ít gặp	Tiêu chảy
	Chưa biết	Khó tiêu, loạn vị giác
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	Thường gặp	Tiểu bất thường
	Chưa biết	Suy giảm chức năng thận bao gồm các trường hợp bị suy thận ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	Ít gặp	Sưng đầu chi
	Chưa biết	Đau khớp, đau cơ
<i>Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng</i>	Chưa biết	Tăng kali máu
<i>Rối loạn mạch máu</i>	Ít gặp	Đỏ bừng
<i>Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi sử dụng</i>	Thường gặp	Mệt mỏi
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>	Chưa biết	Các phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, mày đay
<i>Rối loạn gan mật</i>	Ít gặp	Vàng da
	Chưa biết	Viêm gan, bất thường chức năng gan
<i>Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</i>	Ít gặp	Rối loạn chức năng sinh dục, thay đổi ham muốn tình dục

Thông tin bổ sung về các thành phần riêng lẻ: ngoài các tác dụng không mong muốn được liệt kê ở trên cho dạng thuốc kết hợp, các tác dụng không mong muốn khác được báo cáo trước đây với một trong các thành phần riêng lẻ có thể là các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn của viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid.

Bảng 2 và 3 bên dưới là các tác dụng không mong muốn chi tiết được báo cáo trên các thành phần riêng lẻ của viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid.



Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi sử dụng irbesartan đơn độc		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Chưa biết	Thiếu máu, giảm tiểu cầu
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi sử dụng	Ít gặp	Đau ngực
Rối loạn hệ miễn dịch	Chưa biết	Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:	Chưa biết	Tịt đường huyết

Bảng 3: Các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi sử dụng hydrochlorothiazid đơn độc		
Cận lâm sàng	Chưa biết	Mất cân bằng điện giải (bao gồm hạ kali máu và hạ natri máu, tăng acid uric máu, glucose niệu, tăng đường huyết, tăng cholesterol và các triglycerid
Rối loạn tim	Chưa biết	Rối loạn nhịp tim
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Chưa biết	Thiếu máu bất sản, suy tủy xương, giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ thần kinh	Chưa biết	Chóng mặt, dị cảm, choáng váng, bồn chồn
Rối loạn mắt	Chưa biết	Nhìn mờ thoáng qua, chứng thấy sắc vàng, cận thị cấp tính và glôcôm góc đóng cấp tính thứ phát, tran dịch màng mạch
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS)
	Chưa biết	Suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi)
Rối loạn tiêu hoá	Chưa biết	Viêm tụy, biếng ăn, tiêu chảy, táo bón, kích ứng dạ dày, viêm tuyến nước bọt, chán ăn
Rối loạn thận và tiết niệu	Chưa biết	Viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận
Rối loạn da và mô dưới da	Chưa biết	Phản ứng phản vệ, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch dưới da), phản ứng giống như lupus ban đỏ, tái phát lupus ban đỏ, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, phát ban, mày đay
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chưa biết	Yếu, co thắt cơ



<i>Rối loạn mạch máu</i>	Chưa biết	Hạ huyết áp tư thế
<i>Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi sử dụng</i>	Chưa biết	Sốt
<i>Rối loạn gan mật</i>	Chưa biết	Vàng da (vàng da ứ mật trong gan)
<i>Rối loạn tâm thần</i>	Chưa biết	Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ
<i>Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)</i>	Chưa biết	Ung thư da không phải hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)

Ung thư da không phải hắc tố: Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, mối quan hệ phụ thuộc liều tích lũy giữa hydrochlorothiazid và ung thư da không phải hắc tố đã được ghi nhận.

Các tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều của hydrochlorothiazid (đặc biệt là mất cân bằng điện giải) có thể tăng khi chuẩn hoá liều hydrochlorothiazid.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn

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

11. Quá liều và cách xử trí:

Hiện chưa có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và thực hiện điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Việc điều trị phụ thuộc vào thời gian kể từ khi dùng thuốc và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng. Các biện pháp được đề nghị bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt tính có thể hữu ích trong điều trị quá liều.

Nên theo dõi định kỳ các chất điện giải và creatinin huyết thanh. Nếu xảy ra hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân nằm ngửa, sau đó bù muối và nước nhanh chóng.

Biểu hiện phổ biến nhất của quá liều irbesartan là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra.

Quá liều hydrochlorothiazid có liên quan đến sự thiếu hụt các chất điện giải (hạ kali máu, hạ clor máu, hạ natri máu) và mất nước do tiêu quá nhiều. Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều thường gặp nhất là buồn nôn và buồn ngủ. Hạ kali máu có thể gây co thắt cơ và/hoặc rối loạn nhịp tim liên quan đến việc sử dụng đồng thời glycosid tim hoặc một số thuốc chống loạn nhịp.

Irbesartan không bị loại bỏ thông qua thẩm phân máu. Tỉ lệ hydrochlorothiazid bị loại bỏ thông qua thẩm phân máu chưa được thiết lập.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: thuốc đối kháng angiotensin-II, phối hợp.

Mã ATC: C09DA04

Cơ chế hoạt động

Viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid là phối hợp của một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II là irbesartan, và một thuốc lợi tiểu thiazid là hydrochlorothiazid. Sự phối hợp của



các thành phần này tạo ra hiệu quả trị tăng huyết áp cộng thêm, làm giảm huyết áp nhiều hơn so với khi dùng riêng lẻ từng thành phần.

Irbesartan là một thuốc mạnh, tác động qua đường uống, đối kháng chọn lọc trên thụ thể angiotensin-II (phân nhóm AT₁). Thuốc ngăn chặn toàn bộ tác động của angiotensin-II qua trung gian thụ thể AT, bất kể nguồn gốc hoặc con đường tổng hợp của angiotensin-II. Đối kháng chọn lọc thụ thể của angiotensin-II (AT₁) làm tăng nồng độ renin huyết tương và nồng độ angiotensin-II, làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương. Nồng độ kali trong huyết thanh không bị ảnh hưởng đáng kể bởi irbesartan với liều đề nghị trên những bệnh nhân không có nguy cơ mất cân bằng điện giải. Irbesartan không ức chế enzym chuyển (kinase-II) là enzym tạo ra angiotensin-II và phân cắt bradykin thành các chuyển hóa chất bất hoạt. Irbesartan có tác động mà không cần phải qua chuyển hóa thành chất hoạt động.

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu thiazid. Chưa biết đầy đủ về cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazid. Thiazid tác động trên cơ chế tái hấp thu điện giải tại ống thận, làm tăng trực tiếp sự bài tiết natri và clor với số lượng xấp xỉ nhau. Tác động của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng bài tiết aldosteron kéo theo làm tăng kali niệu và mất bicarbonat, làm giảm kali huyết thanh. Thông qua tác động chẹn hệ thống renin-angiotensin-aldosteron của irbesartan, việc sử dụng đồng thời irbesartan với hydrochlorothiazid có khuynh hướng bù trừ lại việc mất kali. Khi dùng hydrochlorothiazid, tác dụng lợi tiểu khởi phát trong vòng 2 giờ, và tác động đạt mức cao nhất trong vòng 4 giờ và kéo dài tác dụng từ 6-12 giờ.

Việc phối hợp hydrochlorothiazid và irbesartan tạo ra việc giảm huyết áp với hiệu ứng cộng thêm qua suốt biên độ liều điều trị của thuốc. Bổ sung thêm 12,5 mg hydrochlorothiazid với 300 mg irbesartan một lần/ngày trên những bệnh nhân không kiểm soát thỏa đáng huyết áp khi sử dụng irbesartan 300 mg riêng lẻ làm giảm huyết áp tâm trương ở thời gian đáy (tức là 24 giờ sau dùng thuốc) là 6,1 mmHg so với giả dược. Phối hợp 300 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid làm giảm toàn bộ huyết áp tâm thu/tâm trương lên đến 13,6/11,5 mmHg so với thuốc giả dược.

Dữ liệu lâm sàng giới hạn (7 trong số 22 bệnh nhân) gợi ý rằng những bệnh nhân không kiểm soát huyết áp với viên phối hợp irbesartan/hydrochlorothiazid 300/12,5mg có thể đáp ứng khi chỉnh tăng liều lên 300/25mg. Ở những bệnh nhân này, tác dụng hạ huyết áp có lợi đã được ghi nhận cho cả huyết áp tâm thu (SBP) và huyết áp tâm trương (DBP) (lần lượt là 13,3 và 8,3 mmHg).

Dùng liều duy nhất trong ngày với 150 mg irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid làm giảm huyết áp tâm thu/huyết áp tâm trương trung bình ở thời gian đáy (24 giờ sau dùng thuốc) là 12,9/6,9 mmHg ở những bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến vừa. Các tác động đỉnh đạt được từ 3-6 giờ. Khi đánh giá hiệu quả qua theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ, viên phối hợp irbesartan 150 mg và 12,5 mg hydrochlorothiazid dùng một lần/ngày làm giảm huyết áp ổn định suốt 24 giờ với mức giảm trung bình trong 24 giờ so với giả dược của huyết áp tâm thu/huyết áp tâm trương là 15,8/10,0 mmHg. Khi theo dõi huyết áp đo lưu động trong 24 giờ thì tác động đáy/đỉnh của irbesartan/hydrochlorothiazid 150/12,5 mg là 100%. Tác động đáy/đỉnh khi đo huyết áp bằng băng cuốn ở cánh tay tại phòng khám là 68% với irbesartan/hydrochlorothiazid 150/12,5mg và 76% với irbesartan/hydrochlorothiazid 300/12,5mg. Người ta nhận thấy tác động lên huyết áp 24 giờ này không có hiện tượng hạ huyết áp quá mức ở thời gian đỉnh và ổn định một cách an toàn, và hạ huyết áp hiệu quả với khoảng cách liều một lần mỗi ngày.

Ở những bệnh nhân không kiểm soát huyết áp thỏa đáng với 25 mg hydrochlorothiazid riêng lẻ, bổ sung thêm irbesartan giúp làm giảm huyết áp tâm thu/huyết áp tâm trương hơn so với giả dược trung bình là 11,1/7,2 mmHg.



Tác động làm hạ huyết áp của irbesartan khi kết hợp với hydrochlorothiazid là thấy rõ sau liều đầu tiên và vẫn có sau 1-2 tuần, hiệu quả này đạt tối đa sau 6-8 tuần. Trong các nghiên cứu theo dõi dài hạn, hiệu quả của irbesartan/hydrochlorothiazid được duy trì tới hơn 1 năm. Mặc dù không có nghiên cứu cụ thể với irbesartan/hydrochlorothiazid, nhưng hiện tượng tăng huyết áp dội ngược không thấy có với irbesartan hoặc hydrochlorothiazid.

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

Đáp ứng với irbesartan/hydrochlorothiazid không có sự khác biệt về tuổi và giới. Cũng giống như các thuốc khác có ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin, các bệnh nhân tăng huyết áp da đen kém đáp ứng đáng kể với irbesartan đơn trị. Khi irbesartan được dùng cùng lúc với hydrochlorothiazid liều thấp (ví dụ như 12,5 mg hàng ngày) đáp ứng hạ huyết áp ở các bệnh nhân da đen tương tự như các bệnh nhân không phải da đen.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Hiệu quả và độ an toàn của irbesartan/hydrochlorothiazid trong điều trị khởi đầu cho tăng huyết áp nặng (được định nghĩa là huyết áp tâm trương khi ngồi ≥ 110 mmHg) được đánh giá trong một nghiên cứu nhánh song song, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, đa trung tâm, theo dõi 8 tuần. Tổng số 697 bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 ứng với irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg hoặc irbesartan 150 mg, và sau một tuần chỉnh liều bắt buộc một cách hệ thống (trước khi đánh giá đáp ứng với liều thấp) lên irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg hoặc irbesartan 300 mg theo thứ tự tương ứng.

Nghiên cứu này tuyển được 58% nam. Tuổi trung bình của các bệnh nhân là 52,5 tuổi, 13% ≥ 65 tuổi, và chỉ 2% ≥ 75 tuổi. 12 % số bệnh nhân có đái tháo đường, 34% số bệnh nhân có rối loạn lipid máu và tình trạng tim mạch hay gặp nhất là cơn đau thắt ngực ổn định gặp ở 3,5% số người tham gia.

Mục tiêu chính của nghiên cứu này là để so sánh tỷ lệ những bệnh nhân có huyết áp tâm trương khi ngồi được kiểm soát (huyết áp tâm trương khi ngồi < 90 mmHg) ở tuần điều trị thứ 5. Có 47,2% số bệnh nhân nhóm thuốc phối hợp đạt huyết áp tâm trương khi ngồi ở thời gian đầy dưới 90 mmHg so với 33,2% số bệnh nhân nhóm irbesartan ($p=0,0005$). Huyết áp lúc ban đầu trung bình là khoảng 172/113 mmHg trong mỗi nhóm can thiệp và giảm huyết áp tâm thu/huyết áp tâm trương khi ngồi ở tuần 5 là 30,8/24,0 mmHg và 21,1/19,3 mmHg trong nhóm irbesartan/hydrochlorothiazid và nhóm irbesartan theo thứ tự tương ứng ($p < 0,0001$).

Loại và tỷ lệ của các biến cố ngoại ý được báo cáo đối với các bệnh nhân can thiệp bằng thuốc phối hợp có toàn cảnh biến cố ngoại ý tương tự khi so với các bệnh nhân can thiệp bằng đơn trị. Trong thời gian can thiệp 8 tuần, không ghi nhận các trường hợp bị ngắt nào trong cả hai nhóm can thiệp, ở nhóm dùng thuốc phối hợp và nhóm dùng đơn trị theo thứ tự tương ứng có 0,6% và 0,0% số bệnh nhân bị tụt huyết áp, 2,8% và 3,1% số bệnh nhân có choáng váng được báo cáo như các phản ứng ngoại ý.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hai thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên, có đối chứng (ONTARGET (ON going Telmisartan Alone và kết hợp với Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) đã kiểm tra việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển với angiotensin với thuốc chẹn thụ thể II. ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc mạch máu não, hoặc đái tháo đường týp 2 kèm theo bằng chứng tổn thương nội tạng. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và bệnh thận kèm đái tháo đường.



Những nghiên cứu này đã cho thấy không có tác dụng có lợi đáng kể đối với các kết quả và tỷ lệ tử vong ở thận và/hoặc tim mạch, trong khi đã quan sát thấy tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Do các đặc tính dược lực học tương tự của chúng, những kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế enzyme chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II khác.

Do đó, không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzyme chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bệnh thận kèm đái tháo đường.

ALTITUDE (Thử nghiệm Aliskiren ở bệnh đái tháo đường type 2 sử dụng các điểm cuối của bệnh tim mạch và thận) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc thêm aliskiren vào liệu pháp tiêu chuẩn của thuốc ức chế enzyme chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường type II và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu đã bị chấm dứt sớm vì tăng nguy cơ kết quả bất lợi. Tử vong do tim mạch và đột quỵ đều thường gặp hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược và các tác dụng không mong muốn và tác dụng không mong muốn nghiêm trọng đáng quan tâm (như tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm giả dược.

Ung thư da không hắc tố:

Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, người ta đã quan sát thấy mối liên quan tích lũy phụ thuộc vào liều giữa HCTZ và NMSC. Một nghiên cứu gồm một quần thể có 71.533 trường hợp BCC và 8.629 trường hợp SCC tương ứng với 1.430.833 và 172.462 kiểm soát dân số. Việc sử dụng HCTZ cao (tích lũy ≥ 50.000 mg) có liên quan đến OR điều chỉnh là 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) đối với BCC và 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) đối với SCC. Một mối quan hệ đáp ứng liều tích lũy rõ ràng đã được quan sát cho cả BCC và SCC. Một nghiên cứu khác cho thấy có thể có mối liên hệ giữa ung thư môi (SCC) và việc tiếp xúc với HCTZ: 633 trường hợp ung thư môi tương ứng với 63.067 đối chứng dân số, sử dụng chiến lược lấy mẫu theo mức độ rủi ro. Mối quan hệ phản ứng liều lượng tích lũy đã được chứng minh với OR 2,1 được điều chỉnh (KTC 95%: 1,7-2,6) tăng lên OR 3,9 (3,0-4,9) đối với mức sử dụng cao (~25.000 mg) và OR 7,7 (5,7-10,5) đối với mức sử dụng cao nhất liều tích lũy (~100.000 mg).

13. Đặc tính dược động học:

Sử dụng đồng thời hydrochlorothiazid và irbesartan không có tác dụng lên dược động học của một trong hai thuốc.

Hấp thu

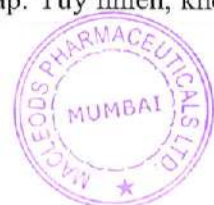
Irbesartan và hydrochlorothiazid là các hoạt chất đường uống và không cần phải chuyển hóa để có hoạt tính. Sau khi uống viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid, sinh khả dụng tuyệt đối đường uống lần lượt là 60-80% và 50-80% đối với irbesartan và hydrochlorothiazid. Thực phẩm không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của viên nén irbesartan và hydrochlorothiazid. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xảy ra ở 1,5-2 giờ sau khi uống irbesartan và 1-2,5 giờ đối với hydrochlorothiazid.

Phân bố

Gắn kết với protein huyết tương của irbesartan là khoảng 96%, và gắn kết không đáng kể với các tế bào máu. Thể tích phân bố của irbesartan là 53-93 lít. Hydrochlorothiazid gắn kết với protein 68% trong huyết tương và thể tích phân bố biểu kiến của nó là 0,83-1,14 L/kg.

Tính tuyến tính/phi tuyến tính

Irbesartan thể hiện dược động học tỷ lệ với liều và tuyến tính trong khoảng liều từ 10 đến 600 mg. Sự gia tăng với tỷ lệ ít hơn trong hấp thu qua đường uống ở liều vượt quá 600 mg đã được ghi nhận; cơ chế cho điều này là không rõ. Tổng độ thanh thải của cơ thể và thận lần lượt là 157-176 và 3,0-3,5 mL/phút. Thời gian bán thải pha cuối của irbesartan là 11-15 giờ. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3 ngày sau khi bắt đầu chế độ dùng thuốc mỗi ngày một lần. Sự tích lũy của irbesartan ($< 20\%$) được quan sát thấy trong huyết tương khi dùng lặp lại liều mỗi ngày một lần. Trong một nghiên cứu, nồng độ irbesartan trong huyết tương cao hơn một chút đã được quan sát thấy ở bệnh nhân nữ tăng huyết áp. Tuy nhiên, không có sự



khác biệt về thời gian bán thải và sự tích lũy irbesartan. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân nữ. Giá trị AUC và C_{max} của irbesartan cũng có phần lớn hơn ở những người cao tuổi (≥ 65 tuổi) so với những người trẻ (18-40 tuổi). Tuy nhiên, thời gian bán thải pha cuối không thay đổi đáng kể. Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của hydrochlorothiazid được báo cáo là từ 5-15 giờ.

Chuyển hóa

Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan ^{14}C , 80-85% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương là do irbesartan ở dạng không đổi. Irbesartan được chuyển hóa ở gan thông qua quá trình liên hợp glucuronid và quá trình oxy hóa. Chất chuyển hóa chính là irbesartan glucuronid (khoảng 6%). Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng irbesartan chủ yếu bị oxy hóa bởi enzym cytochrom P450 CYP2C9; isoenzym CYP3A4 có tác dụng không đáng kể.

Thải trừ

Irbesartan và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua mật và thận. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan ^{14}C , khoảng 20% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và phần còn lại trong phân. Dưới 2% liều dùng irbesartan được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa nhưng được đào thải nhanh chóng qua thận. Ít nhất 61% liều uống được thải trừ ở dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Hydrochlorothiazid vượt qua nhau thai nhưng không vượt qua hàng rào máu não và được bài tiết qua sữa mẹ.

Suy thận

Ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc những người đang thẩm phân máu, các thông số dược động học của irbesartan không bị thay đổi đáng kể. Irbesartan không bị loại bỏ thông qua thẩm phân máu. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 20 mL/phút, thời gian bán thải của hydrochlorothiazid được báo cáo là tăng lên 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 chưa được thực hiện ở bệnh nhân suy gan nặng.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 2 vỉ x 14 viên.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản: Dưới 30°C ở nơi khô. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: USP.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.

Phase - II, Plot No. 25-27, Survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman – 396210, Ấn Độ.

