

**Thuốc bán theo đơn**

**Co-Diovan®**

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (valsartan) kết hợp với thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazide).

**MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN**

**Dạng bào chế**

Co-Diovan 80/12,5 mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, không bẻ được, kích thước chiều dài khoảng 10,2 mm, chiều ngang 5,4 mm, dày 3,7 mm và nặng khoảng 156 mg. Viên nén màu cam nhạt, được in chữ HGH trên một mặt và chữ CG trên mặt kia.

Co-Diovan 160/12,5 mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, không bẻ được, kích thước chiều dài khoảng 15,2 mm, chiều ngang 6,2 mm, dày 4,4 mm và nặng khoảng 312 mg. Viên nén màu đỏ sẫm, được in chữ HHH trên một mặt và chữ CG trên mặt kia.

Co-Diovan 160/25 mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, không bẻ được, kích thước chiều dài khoảng 14,2 mm, chiều ngang 5,7 mm, dày 4,5 mm và nặng khoảng 310 mg. Viên nén màu cam-nâu, được in chữ HXH trên một mặt và chữ NVR trên mặt kia.

Co-Diovan 320/12,5 mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, không bẻ được, kích thước chiều dài khoảng 17,7 mm, chiều ngang 8,2 mm, dày 5,6 mm và nặng khoảng 608 mg. Viên nén màu hồng, được in chữ HIL trên một mặt và chữ NVR trên mặt kia.

**NEW** Co-Diovan 320/25 mg: Viên nén bao phim hình bầu dục, không bẻ được, kích thước chiều dài khoảng 17,7 mm, chiều ngang 8,2 mm, dày 5,6 mm và nặng khoảng 620 mg. Viên nén màu vàng, được in chữ CTI trên một mặt và chữ NVR trên mặt kia.

**Hoạt chất**

Hoạt chất chính: (S)-N-valeryl-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-valine (INN = valsartan) và 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide (= hydrochlorothiazide).

Một viên Co-Diovan chứa 80 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide, hoặc 160 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide, hoặc 160 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide, hoặc 320 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide, hoặc 320 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide.

Hình thức viên thuốc có thể khác nhau giữa các nước. Các hàm lượng có thể không sẵn có ở tất cả các nước.

**TÁ DƯỢC**

Co-Diovan 80/12,5 mg: Silicon dioxide dạng keo; crospovidone; hydroxypropyl methylcellulose; magnesi stearat; cellulose vi tinh thể; polyethylene glycol; talc; titan dioxide (E171); oxide sắt màu đỏ (E172); oxide sắt màu vàng (E172).

Co-Diovan 160/12,5 mg: Silicon dioxide dạng keo; crospovidone; hydroxypropyl methylcellulose; magnesi stearat; cellulose vi tinh thể; polyethylene glycol; talc; titan dioxide (E171); oxide sắt màu đỏ (E172).

Co-Diovan 160/25 mg: Silicon dioxide dạng keo; crospovidone; hydroxypropyl methylcellulose; magnesi stearat; cellulose vi tinh thể; polyethylene glycol; talc; titan dioxide (E171); oxide sắt màu đỏ (E172); oxide sắt màu vàng (E172); oxide sắt màu đen (E172).

Co-Diovan 320/12,5 mg: Silicon dioxide dạng keo; crospovidone; hydroxypropyl methylcellulose; magnesi stearat; cellulose vi tinh thể; polyethylene glycol; talc; titan dioxide (E171); oxide sắt màu đỏ (E172).

Co-Diovan 320/25 mg: Silicon dioxide dạng keo; crospovidone; hydroxypropyl methylcellulose; magnesi stearat; cellulose vi tinh thể; polyethylene glycol; talc; titan dioxide (E171); oxide sắt màu vàng (E172).

Công thức bào chế có thể khác nhau giữa các nước.

**CHỈ ĐỊNH**

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

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

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

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

**Liều dùng**

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

Trong trường hợp cần thiết có thể dùng tới 160 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide hoặc 320 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide.

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

Liều dùng hàng ngày tối đa là 320/25 mg.

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



Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (Tốc độ lọc cầu thận (GFR)  $\geq 30$  ml / phút). Do thành phần hydrochlorothiazide, Co-Diovan chống chỉ định ở những bệnh nhân vô niệu (xem phần **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**) và phải được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR  $< 30$  ml / phút) (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG** VÀ **DƯỢC LÂM SÀNG**, ). Thuốc lợi tiểu thiazide đơn trị liệu không hiệu quả trong suy thận nặng (GFR  $< 30$  ml / phút), nhưng có thể hữu ích khi được sử dụng với sự thận trọng thích đáng trong kết hợp với một thuốc lợi tiểu quai ngay cả ở những bệnh nhân với GFR  $< 30$  ml/phút.

#### **Suy gan**

Không cần điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa. Do thành phần hydrochlorothiazide, Co-Diovan nên được sử dụng đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân suy gan nặng. Do thành phần valsartan, Co-Diovan nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân bị rối loạn tắc nghẽn đường mật (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

#### **Trẻ em (dưới 18 tuổi)**

Tính an toàn và hiệu quả của Co-Diovan chưa được xác định ở trẻ em dưới 18 tuổi.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Được biết quá mẫn cảm với valsartan, hydrochlorothiazide, các thuốc khác là dẫn xuất của sulfonamide hoặc bất cứ thành phần nào của Co-Diovan.

Phụ nữ có thai (xem phần **PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BU VÀ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN**)

Do chứa hydrochlorothiazide, Co-Diovan được chống chỉ định ở những bệnh nhân vô niệu.

Sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin ARBs - bao gồm cả Valsartan - hoặc thuốc ức chế men chuyển ACEIs và Aliskiren đối với bệnh nhân đái tháo đường type II (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**, mục "Thuốc phong tỏa kép hệ Renin - Angiotensin RAS")

#### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.*

*Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.*

#### **Những thay đổi chất điện giải trong huyết thanh**

Phải cẩn thận khi dùng thuốc bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, chất thay thế muối có chứa kali, hoặc các thuốc làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh (heparin, v.v...). Thuốc lợi tiểu thiazide có thể thúc đẩy sự khởi phát tình trạng hạ kali huyết hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng hạ kali huyết có sẵn. Thuốc lợi tiểu thiazide nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có các tình trạng liên quan đến mất kali đáng kể, ví dụ như suy thận trước thận (căn nguyên do tim) và bệnh lý thận mất muối. Nếu hạ kali huyết kèm theo các dấu hiệu lâm sàng (ví dụ như yếu, liệt cơ, hoặc biến đổi trên ECG), nên ngưng sử dụng Co-Diovan. Nên điều chỉnh tình trạng hạ kali huyết và hạ magiê huyết có sẵn trước khi bắt đầu sử dụng các thiazide. Nồng độ kali và magiê huyết thanh nên được kiểm tra định kỳ. Tất cả các bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu thiazide nên được theo dõi sự mất cân bằng điện giải, đặc biệt là kali.

Thuốc lợi tiểu thiazide có thể thúc đẩy sự khởi phát tình trạng hạ natri huyết và nhiễm kiềm do giảm clo huyết hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng hạ natri huyết có sẵn. Hạ natri huyết, kèm theo triệu chứng thần kinh (buồn nôn, mất định hướng tiến triển, trạng thái đờ đẫn) đã được quan sát thấy trong trường hợp cá biệt. Thường xuyên theo dõi nồng độ natri trong huyết thanh cũng được khuyến cáo.

#### **Bệnh nhân mất muối và/hoặc mất thể tích tuần hoàn**

Những trường hợp mất muối và/hoặc mất thể tích tuần hoàn nặng như do dùng liều cao thuốc lợi tiểu, hạ huyết áp có triệu chứng hiếm có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị Co-Diovan. Co-Diovan chỉ nên được sử dụng sau khi điều chỉnh bất kỳ tình trạng mất thể tích tuần hoàn và / hoặc mất natri nào có sẵn, nếu không; điều trị nên bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, phải đặt bệnh nhân nằm ngửa, và trong trường hợp cần thiết phải truyền nước muối sinh lý. Tiếp tục điều trị khi huyết áp ổn định.

#### **Bệnh nhân hẹp động mạch thận**

Nên thận trọng khi dùng Co-diovan để điều trị tăng huyết áp. Ở bệnh nhân hẹp động mạch thận một hoặc hai bên hoặc hẹp trên bệnh nhân chi có một thận vì ure máu và creatinine huyết thanh có thể tăng ở những bệnh nhân này.

#### **Bệnh nhân suy thận**

Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (Tốc độ lọc cầu thận (GFR)  $\geq 30$  ml / phút). Do thành phần hydrochlorothiazide, Co-Diovan phải được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR  $< 30$  ml / phút). Thuốc lợi tiểu thiazide có thể thúc đẩy tình trạng tăng nitơ máu ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính. Đơn trị liệu với thuốc lợi tiểu thiazide không hiệu quả trong suy thận nặng (GFR  $< 30$  ml / phút), nhưng có thể hữu ích khi kết hợp một cách thận trọng với thuốc lợi tiểu quai ngay cả ở những bệnh nhân với GFR  $< 30$  ml/phút (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** VÀ **DƯỢC LÂM SÀNG**, mục **Dược động học**).

Việc sử dụng các thuốc chẹn thụ thể ARBs, bao gồm cả Valsartan hoặc các thuốc ức chế men chuyển ACEIs với Aliskiren nên tránh ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR  $< 30$  ml/phút) (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**, tiểu mục **Thuốc phong tỏa kép hệ RAA**)

#### **Bệnh nhân suy gan**

Không cần điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa. Co-Diovan nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân bị rối loạn tắc nghẽn đường mật và suy gan nặng (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**, **CHỐNG CHỈ ĐỊNH** VÀ **DƯỢC LÂM SÀNG**, mục **Dược động học**).

#### **Phù mạch**

Phù mạch, bao gồm sưng thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường thở và / hoặc sưng mặt, môi, cổ họng, và / hoặc lưỡi đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với valsartan, một số những bệnh nhân này trước đây đã bị phù mạch với các thuốc khác bao gồm cả thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Co-Diovan nên được ngưng ngay lập tức ở những bệnh nhân phát triển phù mạch, và không nên tái sử dụng Co-Diovan nữa.

#### **Lupus ban đỏ hệ thống**

Đã có những báo cáo về thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide làm nặng hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

#### **Những rối loạn chuyển hóa khác**

Thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide có thể làm thay đổi khả năng dung nạp đường glucose và làm tăng nồng độ của cholesterol và triglyceride.

Giống như các thuốc lợi tiểu khác, hydrochlorothiazide có thể tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh do giảm độ thanh thải của acid uric và có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng acid uric máu và thúc đẩy bệnh gút ở những bệnh nhân nhạy cảm.

Thiazide làm giảm bài tiết canxi trong nước tiểu và có thể gây tăng nhẹ canxi trong huyết thanh trong trường hợp không có các rối loạn chuyển hóa canxi. Vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ canxi trong huyết thanh, nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân tăng calci huyết. Tăng rõ rệt calci huyết không đáp ứng với ngưng thiazide hoặc calci huyết  $\geq 12$  mg / dL có thể là bằng chứng của một quá trình tăng calci huyết độc lập với thiazide có sẵn.

Thay đổi bệnh lý của tuyến cận giáp ở bệnh nhân tăng calci huyết và giảm phosphate huyết đã được quan sát thấy ở một vài bệnh nhân điều trị bằng thiazide kéo dài. Nếu xảy ra tăng calci huyết, cần làm rõ chẩn đoán.

#### **Tổng quát**

Thường gặp phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân dị ứng và hen suyễn.

#### **Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính**

Hydrochlorothiazide, là một sulfonamide, đã có liên quan với một phản ứng đặc biệt dẫn đến cận thị thoáng qua cấp tính và bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của tình trạng giảm thị lực hoặc đau nhãn cầu và điển hình là 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. Việc điều trị tiên quyết là ngưng hydrochlorothiazide càng nhanh càng tốt. Điều trị y tế hoặc phẫu thuật có thể cần phải được xem xét nếu áp lực nội nhãn vẫn không kiểm soát được. Yếu tố nguy cơ phát triển tăng nhãn áp góc-đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng sulfonamide



hoặc penicillin.

#### **Bệnh nhân suy tim/sau nhồi máu cơ tim**

Ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng), điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin liên quan đến thiếu niệu và / hoặc chứng tăng natri huyết tiến triển, và trong trường hợp hiếm hoi liên quan với suy thận cấp và / hoặc tử vong. Đánh giá bệnh nhân bị suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim nên luôn luôn đi kèm với đánh giá chức năng thận.

#### **Thuốc phong tỏa kép hệ thống Renin - Angiotensin**

Cần thận trọng khi điều trị đồng thời thuốc đối kháng thụ thể renin - angiotensin ARBs, bao gồm Valsartan, với các thuốc phong tỏa hệ renin - angiotensin khác như thuốc ức chế men chuyển hoặc Aliskiren (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, phần Thuốc phong tỏa kép hệ Renin - Angiotensin RAS)

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

##### **Valsartan - Hydrochlorothiazide**

Những tương tác thuốc sau có thể xuất hiện do cả hai thành phần (Valsartan và/hoặc Hydrochlorothiazide) của Co-Diovan:

**Lithium:** Tăng nồng độ Lithium trong máu có thể đảo ngược và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời Lithium với các chất ức chế ACE, các chất kháng thụ thể Angiotensin II hoặc các Thiazide. Vì độ thanh thải ở thận của Lithium giảm do các Thiazide, nguy cơ độc tính của Lithium có thể tăng hơn với Co-Diovan. Vì vậy theo dõi cẩn thận nồng độ Lithium trong máu trong suốt quá trình điều trị phối hợp được khuyến cáo.

**Valsartan:** Những tương tác thuốc sau có thể xuất hiện do Valsartan, thành phần của Co-Diovan:

##### **Thuốc phong tỏa kép hệ Renin - Angiotensin (RAS) gồm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin, thuốc ức chế men chuyển hoặc aliskiren:**

Việc sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin (ARBs), bao gồm valsartan, với các thuốc khác tác dụng lên hệ Renin - Angiotensin có liên quan đến sự tăng tỉ lệ tụt huyết áp, tăng kali huyết, và các thay đổi về chức năng thận so với đơn trị liệu. Cần khuyến cáo theo dõi huyết áp, chức năng thận và điện giải ở các bệnh nhân dùng Co-Diovan và các thuốc khác tác dụng lên hệ Renin - Angiotensin RAS (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Cần tránh việc sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin bao gồm valsartan hoặc thuốc ức chế men chuyển ACEI với aliskiren ở bệnh nhân suy thận nặng (Tốc độ lọc cầu thận GFR < 30 mL/phút) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Việc sử dụng đồng thời ARBs - bao gồm Valsartan - hoặc thuốc ức chế men chuyển ACEI với Aliskiren là chống chỉ định với bệnh nhân đái tháo đường type 2 (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Valsartan đơn trị liệu không có tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng với các thuốc sau: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

**Kali:** Cần thận trọng khi dùng thuốc bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, chất thay thế muối có chứa kali, hoặc các thuốc làm thay đổi nồng độ kali trong huyết thanh (heparin, v.v...) và phải kiểm tra thường xuyên nồng độ kali trong huyết thanh bệnh nhân.

**Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm cả các chất ức chế có chọn lọc cyclooxygenase-2 (chất ức chế COX-2):** Khi các thuốc đối vận angiotensin II được sử dụng đồng thời với NSAIDs, hiệu quả hạ huyết áp có thể suy giảm. Hơn nữa, ở những bệnh nhân lớn tuổi, thể tích suy giảm (bao gồm cả những người điều trị bằng thuốc lợi tiểu), hoặc bị tổn hại chức năng thận, đồng thời sử dụng thuốc đối vận angiotensin II và NSAIDs có thể dẫn đến gia tăng nguy cơ làm chức năng thận xấu đi. Vì vậy, theo dõi chức năng thận được khuyến cáo khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị ở những bệnh nhân sử dụng valsartan có dùng đồng thời thuốc NSAID.

**Vận chuyển:** Kết quả từ một nghiên cứu trong ống nghiệm trên mô gan người cho thấy valsartan đó là một chất nền của chất vận chuyển hấp thu thuốc vào bên trong gan OATP1B1 và chất vận chuyển thuốc ra ngoài gan MRP2. Điều trị đồng thời các chất ức chế chất vận chuyển hấp thu (rifampin, cyclosporin) hoặc chất vận chuyển ra ngoài (ritonavir) có thể làm tăng sự tiếp xúc valsartan trong cơ thể.

##### **Hydrochlorothiazide**

Có nguy cơ xảy ra những tương tác thuốc dưới đây do thành phần thiazide của Co-Diovan:

**Các thuốc chống tăng huyết áp khác:** Các thiazide làm tăng hiệu quả hạ huyết áp của thuốc điều trị tăng huyết áp khác (ví dụ như guanethidine, methyl dopa, thuốc chẹn beta, thuốc giãn mạch, các thuốc chẹn kênh canxi, chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc chẹn thụ thể Angiotensin (ARB) và thuốc ức chế trực tiếp Renin (DRIs)).

**Thuốc giãn cơ xương:** các thiazide bao gồm hydrochlorothiazide làm tăng hoạt động giãn cơ xương như là dẫn chất của curare.

**Thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali trong huyết thanh:** Tác dụng gây giảm kali huyết của thuốc lợi tiểu có thể tăng lên do dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu làm bài tiết kali, corticosteroid, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G và dẫn chất của acid salicylic hoặc thuốc chống loạn nhịp tim ( xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

**Thuốc ảnh hưởng đến lượng natri trong huyết thanh:** Tác dụng gây giảm natri của thuốc lợi tiểu có thể được tăng cường do dùng đồng thời các loại thuốc như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc chống động kinh, v.v... Thận trọng được khuyến cáo khi sử dụng trong thời gian dài với các thuốc này (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

**Thuốc chống đái tháo đường:** Thiazide có thể làm thay đổi dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều insulin và thuốc chống đái tháo đường dạng uống.

**Thuốc trợ tim Digitalis glycosides:** Tác dụng phụ của thiazide có thể là hạ kali hoặc magiê huyết, làm cho có thể khởi phát loạn nhịp tim do digitalis. (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

**Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) và ức chế chọn lọc Cox-2:** Dùng kết hợp với các thuốc kháng viêm không Steroid (ví dụ như dẫn chất của acid salicylic, indomethacin) có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu và chống tăng huyết áp của thành phần thiazide trong Co-Diovan. Giảm thể tích máu đồng thời có thể dẫn tới tình trạng suy thận cấp.

**Allopurinol:** Dùng phối hợp thuốc lợi tiểu thiazide (bao gồm hydrochlorothiazide) có thể làm tăng tỷ lệ bị phản ứng quá mẫn với allopurinol.

**Amantadine:** Dùng phối hợp thuốc lợi tiểu thiazide (bao gồm hydrochlorothiazide) có thể làm tăng nguy cơ biến cố ngoại ý do amantadine.

**Các thuốc chống ung thư (ví dụ như cyclophosphamide, methotrexate):** Dùng phối hợp thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm giảm bài tiết qua thận đối với những thuốc gây độc tế bào và làm tăng tác dụng ức chế tùy xương của các thuốc này.

**Thuốc kháng Cholinergic:** Khả dụng sinh học của thuốc lợi tiểu dạng thiazide có thể tăng do các thuốc kháng cholinergic (ví dụ như atropine, biperiden), hiển nhiên là do giảm nhu động dạ dày - ruột và tốc độ làm trống dạ dày. Trái lại, Các thuốc tăng nhu động như cisaprid có thể làm giảm sinh khả dụng của các loại thuốc lợi tiểu thiazide.

**Các resin trao đổi ion:** Sự hấp thu của thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, sẽ giảm bởi cholestyramin hoặc colestipol. Tuy nhiên, dùng xen kẽ hydrochlorothiazide và resin như khi hydrochlorothiazide được sử dụng ít nhất 4 giờ trước hoặc 4-6 giờ sau khi sử dụng. Resin có khả năng sẽ giảm thiểu sự tương tác.

**Vitamin D:** Khi dùng thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, với vitamin D hoặc muối calcium có nguy cơ làm tăng nồng độ calci trong huyết thanh.

**Cyclosporin:** Khi phối hợp với cyclosporine có thể gây tăng nguy cơ tăng acid uric huyết và biến chứng dạng gút.

**Muối calcium:** Khi dùng chung với thuốc lợi tiểu thiazide có thể dẫn đến làm tăng calci huyết do tăng tái hấp thu calci ở ống thận.



**Diazoxide:** Thuốc lợi tiểu thiazide có thể gây tăng hiệu quả tăng đường huyết của diazoxide.

**Methyldopa:** Đã có những báo cáo trong y văn về thiếu máu tán huyết xảy ra khi dùng đồng thời hydrochlorothiazide và methyldopa.

**Rượu, các loại thuốc an thần nhóm barbiturat hoặc các chất ma túy:** Dùng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazide với rượu, các barbiturat, các chất ma túy có thể làm tăng khả năng hạ huyết áp tư thế.

**Các Pressor amines:** Hydrochlorothiazide có thể làm giảm đáp ứng với các Pressor amines như noradrenaline. Ý nghĩa lâm sàng của hiệu ứng này là không chắc chắn và không đủ để ngăn cản việc sử dụng các thuốc này.

**PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI (WOCBP), PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN**

**Phụ nữ có khả năng mang thai**

Tương tự như bất kỳ loại thuốc nào có tác động trực tiếp trên RAAS, Co-Diovan không nên được sử dụng ở phụ nữ có khả năng mang thai. Các bác sĩ chuyên khoa khi kê toa bất kỳ thuốc nào tác động lên RAAS ở các phụ nữ có khả năng mang thai, nên tư vấn về nguy cơ tiềm ẩn của các thuốc này trong thời gian mang thai.

**Phụ nữ có thai**

Tương tự như bất kỳ loại thuốc nào có tác động trực tiếp trên RAAS, không nên được sử dụng Co-Diovan trong thời kỳ mang thai (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Do cơ chế hoạt động các chất đối kháng angiotensin II, nguy cơ ảnh hưởng tới thai nhi không thể bị loại trừ. Dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) (một nhóm thuốc đặc hiệu tác động trên hệ renin-angiotensin-aldosterone – RAAS) cho phụ nữ có thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối được báo cáo gây tổn thương hoặc chết đối với thai nhi đang phát triển trong tử cung. Ngoài ra, trong các dữ liệu hồi cứu, sử dụng thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong 3 tháng đầu có liên quan đến nguy cơ tiềm tàng của dị tật bẩm sinh. Đã có báo cáo về sảy thai tự phát, thiếu ối và rối loạn chức năng thận ở trẻ sơ sinh khi người phụ nữ mang thai vô ý uống nhầm valsartan.

Thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide liên quan tới vàng da hoặc giảm tiểu cầu ở thai nhi trong tử cung và trẻ sơ sinh, và cũng có thể liên quan tới những tác dụng phụ khác đã xảy ra trên người lớn.

Nếu phát hiện có thai trong thời kỳ điều trị, nên ngừng điều trị Co-Diovan càng sớm càng tốt ( xem phần DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG).

**Phụ nữ cho con bú**

Chưa rõ valsartan có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Valsartan được bài tiết qua sữa của chuột cho con bú. Hydrochlorothiazide qua được nhau thai và được bài tiết qua sữa mẹ. Do đó không nên dùng Co-Diovan cho phụ nữ cho con bú.

**Khả năng sinh sản**

Không có thông tin về tác động của valsartan hoặc hydrochlorothiazide khả năng sinh sản của con người. Các nghiên cứu ở chuột không hiển thị bất kỳ ảnh hưởng của valsartan hoặc hydrochlorothiazide về khả năng sinh sản (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

**TÁC DỤNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Giống như các thuốc chống tăng huyết áp khác, phải cẩn thận khi lái xe hay vận hành máy móc.

**PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC**

Phản ứng phụ của thuốc được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và trong các kết quả cận lâm sàng xảy ra thường xuyên hơn với kết hợp valsartan và hydrochlorothiazide so với giả dược và các báo cáo đơn lẻ sau khi đưa thuốc ra thị trường được trình bày dưới đây theo sự phân loại các cơ quan hệ thống. Các phản ứng phụ được biết xảy ra với từng thành phần ở mỗi cá thể đơn lẻ, nhưng đã không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng có thể xảy ra trong quá trình điều trị với valsartan / hydrochlorothiazide.

Các phản ứng phụ được sắp xếp theo tần suất đầu tiên là các phản ứng hay gặp nhất, bằng các quy ước sau đây: rất hay gặp ( $\geq 1/10$ ), hay gặp ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ), không biết (không thể được ước tính từ dữ liệu sản có). Trong mỗi nhóm tần số, phản ứng phụ được xếp hạng theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

**Bảng 1: Tần số bất lợi của thuốc với Valsartan/Hydrochlorothiazide**

<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Ít gặp	Mất nước
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Rất hiếm gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Cảm giác bất thường
Không biết	Ngất
<b>Rối loạn mắt</b>	
Ít gặp	Nhìn mờ
<b>Rối loạn tai và mê đạo</b>	
Ít gặp	Ù tai
<b>Rối loạn tim mạch</b>	
Ít gặp	Hạ huyết áp
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>	
Ít gặp	Ho
Không biết	Phù phổi không do tim

<b>Rối loạn tiêu hóa</b> Rất hiếm gặp	Tiêu chảy
<b>Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết</b> Ít gặp Rất hiếm gặp	Đau cơ Đau khớp
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b> Không biết	Suy giảm chức năng thận
<b>Rối loạn toàn thân và rối loạn tại chỗ</b> Ít gặp	Mệt mỏi
<b>Trong các nghiên cứu</b> Không biết	Tăng acid uric huyết, tăng bilirubin huyết và tăng creatinine huyết, hạ kali máu, hạ natri máu, tăng nitơ urê huyết, giảm bạch cầu trung tính

Các biến cố sau đây cũng đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp, không phân biệt là các loại thuốc nghiên cứu có liên quan đến nguyên nhân gây ra các biến cố này hay không: Đau bụng, đau bụng trên, lo âu, viêm khớp, suy nhược, đau lưng, viêm phế quản, viêm phế quản cấp tính, đau ngực, chóng mặt tư thế, khó tiêu, khó thở, khô miệng, chảy máu cam, rối loạn chức năng cương dương, viêm dạ dày ruột, nhức đầu, tăng tiết mồ hôi, giảm cảm giác, cúm, mất ngủ, bong gân dây chằng, co thắt cơ bắp, căng cơ, nghẹt mũi, viêm mũi họng, buồn nôn, đau cổ, phù, phù ngoại biên, viêm tai giữa, đau đầu chi, đánh trống ngực, đau họng thanh quản, tiểu lắt nhắt, sốt, viêm xoang, sung huyết xoang, buồn ngủ, nhịp tim nhanh, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu, chóng mặt, nhiễm siêu vi, rối loạn thị lực.

#### **Bổ sung thông tin về các thành phần riêng rẽ**

Các phản ứng phụ trước đây đã báo cáo với một trong các thành phần riêng rẽ có thể gây ra tác dụng không mong muốn của Co-Diovan, ngay cả khi không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc trong giai đoạn sau khi đưa thuốc ra thị trường.

**Bảng 2: Tần suất của các phản ứng phụ của thuốc với valsartan**

<b>Rối loạn máu và bạch huyết</b> Không biết	Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm tiểu cầu
<b>Rối loạn hệ thống miễn dịch</b> Không biết	Các quá mẫn / các phản ứng dị ứng bao gồm cả bệnh huyết thanh khác
<b>Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa</b> Không biết	Tăng kali huyết thanh
<b>Rối loạn tai và mê đạo</b> Ít gặp	Chóng mặt
<b>Rối loạn mạch</b> Không biết	Viêm mạch
<b>Rối loạn tiêu hóa</b> Ít gặp	Đau bụng
<b>Rối loạn gan mật</b> Không biết	Tăng các giá trị xét nghiệm chức năng gan
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b> Không biết	Phù mạch, viêm da bóng nước, phát ban, ngứa
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b> Không biết	Suy thận

Các biến cố sau đây cũng đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp không phân biệt là các loại thuốc nghiên cứu có liên quan đến nguyên nhân gây ra các biến cố này hay không: đau khớp, suy nhược, đau lưng, tiêu chảy, chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ, ham muốn tình dục giảm, buồn nôn, phù nề, viêm họng, viêm mũi, viêm xoang nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm virus.

**Bảng 3: Tần suất của các phản ứng phụ của thuốc với Hydrochlorothiazide**

<b>Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa</b> Ít gặp Hay gặp Hiếm gặp Rất hiếm gặp	Chủ yếu ở những liều cao, tăng lipid máu. Hạ magie máu, và tăng acid uric máu. Chứng tăng calci huyết, tăng đường huyết, đường niệu và làm xấu đi tình trạng chuyển hóa ở bệnh tiểu đường. Giảm clo máu, nhiễm kiềm.
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b> Hay gặp Hiếm gặp Rất hiếm gặp Không biết	Nổi mề đay và các hình thức phát ban. Phản ứng nhạy cảm ánh sáng. Viêm mạch hoại tử và hoại tử thượng bì gây độc, các phản ứng giống như lupus ban đỏ ở da, kích hoạt lupus ban đỏ ở da. Hồng ban đa dạng.
<b>Rối loạn tiêu hóa</b> Hay gặp Hiếm gặp Rất hiếm gặp	Giảm sự thèm ăn, buồn nôn và ói mửa nhẹ. Khó chịu ở bụng, táo bón và tiêu chảy. Viêm tụy



<b>Rối loạn gan mật</b>	
Hiếm gặp	Ở mắt hoặc vàng da.
<b>Rối loạn mạch</b>	
Hay gặp	Hạ huyết áp tư thế đứng, có thể trầm trọng hơn do rượu, thuốc mê hoặc thuốc an thần.
<b>Rối loạn tim</b>	
Hiếm gặp	Rối loạn nhịp tim.
<b>Rối loạn hệ thống thần kinh</b>	
Hiếm gặp	Nhức đầu, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm và dị cảm.
<b>Rối loạn mắt</b>	
Hiếm gặp	Thị giác suy giảm đặc biệt trong vài tuần điều trị đầu tiên.
Không biết	Tăng nhãn áp góc đóng cấp.
<b>Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết</b>	
Hiếm gặp	Giảm tiểu cầu đôi khi có ban xuất huyết.
Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy xương và thiếu máu tán huyết.
Không biết	Thiếu máu bất sản
<b>Rối loạn hệ thống sinh sản và vú</b>	
Hay gặp	Bất lực.
<b>Rối loạn hệ thống miễn dịch</b>	
Rất hiếm gặp	Phản ứng quá mẫn suy hô hấp bao gồm viêm phổi và phù phổi.
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
Không biết	Suy thận cấp, rối loạn thận.
<b>Rối loạn toàn thân và tại chỗ</b>	
Không biết	Sốt, suy nhược
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>	
Không biết	Cơ cơ

*Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

#### **QUÁ LIỀU**

Quá liều valsartan có thể gây hạ huyết áp rõ rệt, có thể dẫn đến giảm ý thức, trụy tuần hoàn và/hoặc sốc. Nếu mới uống, có thể gây nôn. Ngoài ra biện pháp xử lý thường dùng là truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý.

Valsartan không thể bị loại bỏ bằng lọc máu bởi vì nó gắn kết mạnh với huyết tương, trong khi hydrochlorothiazide có thể loại bỏ được bằng thẩm tách.

#### **DƯỢC LÂM SÀNG**

##### **Dược lực học**

Hormon hoạt tính của hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) là angiotensin II, được tạo thành từ angiotensin I nhờ xúc tác của men chuyển angiotensin (ACE). Angiotensin II gắn với các thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào của nhiều loại mô khác nhau. Angiotensin II có nhiều tác dụng sinh lý, bao gồm cả tác dụng trực tiếp và gián tiếp lên sự điều hòa huyết áp. Vì là tác nhân có mạch mạnh, angiotensin II có ảnh hưởng trực tiếp lên huyết áp. Thêm vào đó nó còn gây ứ natri và kích thích bài tiết aldosterone.

Valsartan là một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có hoạt tính mạnh và đặc hiệu, dùng đường uống. Valsartan tác động chọn lọc trên tiểu thụ thể AT<sub>1</sub>, mà thụ thể này kiểm soát hoạt động của angiotensin II. Nồng độ angiotensin II tăng lên trong huyết tương sau khi dùng thuốc chặn thụ thể AT<sub>1</sub>, với valsartan có thể gây kích thích các thụ thể AT<sub>2</sub> không bị chặn và điều này tạo đối trọng với hiệu quả của thụ thể AT<sub>1</sub>. Valsartan không có bất cứ hoạt động đồng vận nào đối với thụ thể AT<sub>1</sub> và có ái lực với thụ thể AT<sub>1</sub> mạnh gấp nhiều lần (gấp 20.000 lần) so với thụ thể AT<sub>2</sub>. Valsartan không ức chế men chuyển angiotensin (ACE), tên là kininase II, vốn chuyển angiotensin I thành angiotensin II và thoái biến bradykinin. Những tác dụng phụ liên quan đến bradykinin không xảy ra. Trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh nhóm điều trị bằng valsartan với nhóm điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), tỷ lệ ho khan thấp hơn đáng kể (P<0,05) ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng valsartan so với nhóm điều trị chất ức chế men chuyển angiotensin (2,6% so với 7,9%). Ở một thử nghiệm lâm sàng với nhóm bệnh nhân có tiền sử ho khan khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, 19,5% bệnh nhân điều trị valsartan và 19% bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide bị ho so với 68,5% bệnh nhân điều trị chất ức chế men chuyển angiotensin (P<0,05). Valsartan không gắn kết cũng như không chặn các thụ thể hormon hay kênh ion khác được biết là rất quan trọng đối với điều hòa hệ tim mạch.

Vị trí tác động của thuốc lợi tiểu thiazide chủ yếu xảy ra trên ống lượn xa của thận. Trên vỏ thận nó gắn kết với một thụ thể có ái lực cao với vị trí gắn kết chính để phát huy tác dụng lợi tiểu và nó ức chế vận chuyển NaCl ở ống lượn xa. Tác dụng của các thiazide là thông qua ức chế chất vận chuyển Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> có lẽ nhờ vào tranh chấp vị trí của Cl<sup>-</sup> do đó ảnh hưởng tới cơ chế tái hấp thu chất điện giải: trực tiếp là làm tăng bài tiết Na

và Cl với khối lượng tương đương, gián tiếp là làm lợi tiểu dẫn đến giảm thể tích huyết tương, kết quả là tăng cường hoạt tính của renin trong huyết tương, tăng cường bài tiết aldosterone, tăng lượng kali bài tiết qua nước tiểu, và giảm nồng độ kali trong huyết thanh. Mối liên hệ giữa renin-aldosterone được angiotensin II làm trung gian, do đó việc dùng phối hợp với thuốc đối kháng với receptor angiotensin II làm phục hồi lượng kali bị mất do các thuốc lợi tiểu nhóm này.

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

##### **Valsartan**

##### **Hấp thu**

Sau uống valsartan đơn độc, nồng độ đỉnh trong huyết tương của valsartan đạt được trong 2-4 giờ. Khả dụng sinh học tuyệt đối trung bình của valsartan là 23%. Khi valsartan uống chung với thức ăn, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương của valsartan giảm 48% mặc dù nồng độ trong huyết tương lúc 8 giờ sau uống thuốc ở nhóm đối và nhóm no là như nhau. Tuy nhiên, việc giảm diện tích dưới đường cong nồng độ không kèm theo giảm tác dụng điều trị có ý nghĩa trên lâm sàng, và valsartan do đó có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

##### **Phân bố**

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

##### **Chuyển dạng sinh học/Chuyển hóa**

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

##### **Thải trừ**

Valsartan có dược động học phân rã theo hàm số mũ đa bội ( $t_{1/2\alpha} < 1$  giờ và  $t_{1/2\beta}$  vào khoảng 9 giờ). Valsartan được chủ yếu là thải trừ qua phân (khoảng 83% liều dùng) và nước tiểu (khoảng 13% liều dùng), chủ yếu là ở dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải của Valsartan trong huyết tương là khoảng 2 L/h và độ thanh thải ở thận là 0,62 L/h (khoảng 30% tổng số lượng giải phóng). Thời gian bán hủy của valsartan là 6 giờ.

Dược động học của valsartan là một đường tuyến tính tương ứng với các liều đã thử. Không có sự thay đổi động học của valsartan ở những liều nhắc lại, và tích lũy rất ít khi dùng một liều duy nhất hàng ngày. Nồng độ thuốc trong huyết tương tương tự ở nam và nữ.

##### **Hydrochlorothiazide**

##### **Hấp thu**

Hấp thu hydrochlorothiazide rất nhanh sau khi uống ( $t_{max}$  khoảng 2 giờ). Diện tích dưới đường cong trung bình tăng tuyến tính và tỷ lệ theo liều dùng trong khoảng liều điều trị.

Tính khả dụng toàn thân có thể tăng hoặc giảm khi dùng hydrochlorothiazide cùng với thức ăn đã được báo cáo khi so với tình trạng nhịn ăn. Sự khác biệt về tác động đó ít giá trị và ít có ý nghĩa trong lâm sàng. Sinh khả dụng tuyệt đối của hydrochlorothiazide là 70% sau khi uống.

##### **Phân bố**

Dược động phân bố và thải trừ nói chung có dạng phân rã theo kiểu hàm số mũ hai. Thể tích phân bố biểu kiến là 4-8 L/kg. Hydrochlorothiazide trong tuần hoàn gắn với protein huyết thanh (40-70%), chủ yếu là albumin huyết thanh. Hydrochlorothiazide cũng tích lũy trong hồng cầu cao hơn xấp xỉ gấp 3 lần trong huyết tương.

##### **Chuyển hóa**

Hydrochlorothiazide được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi.

##### **Thải trừ**

Thời gian bán thải khỏi huyết tương của Hydrochlorothiazide trung bình từ 6 đến 15 giờ trong thì thải trừ tận cùng. Không có thay đổi về dược động Hydrochlorothiazide khi dùng liều lặp lại, và sự tích lũy là tối thiểu với liều một lần/ngày. Hơn 95% liều hấp thu được bài tiết theo nước tiểu dưới dạng không đổi.

##### **Valsartan/hydrochlorothiazide**

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

##### **Nhóm bệnh nhân đặc biệt**

##### **Người già**

Mức tiếp xúc toàn thân của người lớn tuổi có phần cao hơn người trẻ, tuy nhiên điều này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

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



**Suy thận**

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

Không có thông tin về việc sử dụng Co-Diovan cho bệnh nhân suy thận nặng (GRF < 30 mL/phút) và bệnh nhân đang thẩm tách. Valsartan gắn kết cao với protein huyết tương và không bị loại bỏ bằng thẩm tách trong khi đó sự thanh thải hydrochlorothiazide đạt được do thẩm tách. Trong suy thận, nồng độ đỉnh trong huyết tương và giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) của hydrochlorothiazide tăng và tốc độ bài tiết nước tiểu giảm. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến trung bình, thời gian bán thải trung bình gần như tăng gấp đôi. Độ thanh thải qua thận của hydrochlorothiazide cũng giảm xuống khá nhiều so với độ thanh thải qua thận vào khoảng 300 phút / mL của bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Vì vậy, Co-Diovan nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR <30 ml / phút) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

**Suy gan**

Trong một nghiên cứu về dược động học của bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ (n=6) hoặc vừa (n=5), mức độ tiếp xúc của valsartan tăng gần gấp đôi so với bệnh nhân khỏe mạnh. Không có số liệu về sử dụng valsartan cho bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của hydrochlorothiazide và không cần thiết xem xét việc giảm liều.

Tuy nhiên, Co-Diovan nên được sử dụng đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân bị rối loạn tác nghẽn đường mật và suy gan nặng (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

**NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG**

Sử dụng valsartan cho những bệnh nhân bị tăng huyết áp để giảm huyết áp mà không ảnh hưởng đến nhịp tim.

Trong hầu hết các bệnh nhân, sau khi uống một liều uống duy nhất, tác động chống cao huyết áp bắt đầu xảy ra trong vòng 2 giờ, và đỉnh giảm huyết áp đạt được trong vòng 4-6 giờ. Tác dụng hạ huyết áp kéo dài hơn 24 giờ sau khi dùng thuốc. Trong thời gian dùng thuốc lặp đi lặp lại, giảm huyết áp tối đa với liều dùng bất kỳ nói chung đạt được trong vòng 2-4 tuần và được duy trì trong quá trình điều trị lâu dài. Khi kết hợp với hydrochlorothiazide, đạt được sự giảm huyết áp thêm 1 cách có ý nghĩa.

Khởi đầu điều trị bằng kết hợp valsartan / HCTZ bắt đầu với một liều 160/12,5 mg làm giảm huyết áp đáng kể so với đơn trị liệu valsartan bắt đầu với một liều 160 mg sau 4 tuần ở bệnh nhân tăng huyết áp nặng (huyết áp tâm trương khi ngồi 110 mmHg và huyết áp tâm thu 140 mmHg). Trong các nghiên cứu khác, các xác suất để đạt được huyết áp tâm thu hoặc huyết áp tâm trương ở mức được kiểm soát cao hơn với liệu pháp kết hợp ngay từ đầu so với valsartan và HCTZ đơn trị liệu ở tất cả các mức độ huyết áp cơ bản.

**DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

**Valsartan: hydrochlorothiazide**

Trong hàng loạt những nghiên cứu về an toàn tiền lâm sàng tiến hành trên nhiều loài động vật, không có phát hiện nào có thể loại trừ việc sử dụng liều điều trị của valsartan: hydrochlorothiazide ở người. Trên chuột cống, dùng liều cao valsartan: hydrochlorothiazide (100:31,25 đến 600:187,5 mg/kg thể trọng) làm giảm các thông số hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit) và có bằng chứng là làm thay đổi huyết động học của thận (urê huyết tương tăng từ vừa phải đến rất cao, tăng nồng độ kali và magiê trong huyết tương, tăng khối lượng nước tiểu và các chất điện giải, xuất hiện bạch cầu ưa bazơ ống thận từ mức tối thiểu đến mức nhẹ, và phì đại tiểu động mạch đến ở mức liều cao nhất). Ở loài khỉ đuôi sóc (30:9,375 đến 400:125 mg/kg), những thay đổi khá là tương tự như trên mặc dù nặng hơn, đặc biệt với liều cao hơn và ở thận nơi mà những thay đổi tiến triển thành bệnh thận, bao gồm cả tăng urê và creatinine. Khỉ đuôi sóc cũng đã có thay đổi niêm mạc đường tiêu hóa ở liều 30: từ 9,373 đến 400: 125 mg / kg.

Phì đại tế bào cận cầu thận quan sát thấy ở cả hai loài chuột và khỉ đuôi sóc. Tất cả sự thay đổi được cho là do tác dụng dược lý cộng hưởng của valsartan: hydrochlorothiazide (hiệu quả gấp khoảng 10 lần so sánh với dùng valsartan một mình) hơn là tác dụng hiệp lực của hai thuốc, tạo ra tụt huyết áp kéo dài đặc biệt đối với loài khỉ đuôi sóc. Trên mức liều điều trị valsartan: hydrochlorothiazide ở người, phì đại tế bào cận cầu thận dường như không có bất kỳ liên quan nào. Các kết quả chính về an toàn tiền lâm sàng được cho là do tác động dược lý cộng hưởng của các thành phần mà không có bằng chứng nào về sự tương tác giữa hai thành phần. Trên lâm sàng, tác dụng của hai thuốc có tính hiệp đồng, và các kết quả tiền lâm sàng chưa có ý nghĩa nào về mặt lâm sàng.

Sự phối hợp của valsartan: hydrochlorothiazide không được thử nghiệm về tính gây đột biến, gây gây nhiễm sắc thể hoặc khả năng gây ung thư bởi vì không có bất cứ bằng chứng nào về sự tương tác giữa hai thuốc.

**Valsartan**

Valsartan đã được thử nghiệm riêng rẽ về tính đột biến, gây gây nhiễm sắc thể, sinh sản và khả năng gây ung thư nhưng đều không tìm thấy.

Trong nhiều nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng được tiến hành trên nhiều loài động vật, không có phát hiện nào có thể loại trừ việc sử dụng liều điều trị của valsartan ở người. Trong các nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng, liều cao valsartan (200 đến 600 mg / kg trọng lượng cơ thể) gây ra ở chuột giảm các thông số hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit) và bằng chứng về thay đổi huyết động học ở thận (hơi tăng urê huyết tương, và ống thận tăng sản và bạch cầu ưa bazơ ở nam giới). Những liều ở chuột (200 và 600 mg / kg / ngày) gấp khoảng 6 và 18 lần liều tối đa được đề nghị cho người trên cơ sở mg/m<sup>2</sup> (tính toán giả định với liều uống 320 mg / ngày và một bệnh nhân 60 kg). Ở loài khỉ đuôi sóc loài với những liều tương tự, những thay đổi tương tự mặc dù nặng hơn, đặc biệt là trong thận, nơi những thay đổi phát triển bệnh thận trong đó bao gồm tăng urê và creatinin. Phì đại của các tế bào cận cầu thận cũng được thấy trong cả hai loài. Tất cả các thay đổi được coi là được gây ra bởi tác động dược lý của của valsartan làm tụt huyết áp kéo dài, đặc biệt là ở loài khỉ đuôi sóc. Đối với liều điều trị của valsartan ở người, sự phì đại của các tế bào cận cầu thận dường như không có bất kỳ liên quan nào. Trong các nghiên cứu phát triển phôi thai (Segment II) ở chuột nhất, chuột cống và thỏ, độc tính trên thai được quan sát gắn với độc tính trên chuột mẹ ở liều valsartan ≥ 200 mg / kg / ngày và trên thỏ với liều ≥ 10 ngày / mg / kg. Trong một nghiên cứu phát triển độc tính sau sinh và chu sinh (phần đoạn III), đời con của chuột cống được cho dùng 600 mg / kg trong ba tháng cuối thai kỳ và trong thời gian cho con bú cho thấy tỷ lệ sống sót giảm nhẹ và sự phát triển có phần hơi chậm trễ.

**Hydrochlorothiazide**

Hydrochlorothiazide đã được thử nghiệm gây đột biến, sinh clastogen, khả năng sinh sản, gây ung thư với kết quả âm tính.

**TƯƠNG KỲ**

Chưa được biết.

**HẠN DÙNG**

Co-Diovan 80mg/12,5mg: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Co-Diovan 160mg/25mg: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**BẢO QUẢN**

Không bảo quản trên 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc, tránh ẩm.

Co-Diovan không được dùng sau ngày ký hiệu "EXP" trên bao bì.

**QUI CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC**

Không có yêu cầu đặc biệt gì.

Co-Diovan phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

**NHÀ SẢN XUẤT**

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131-Torre Annunziata (NA),Italy

**Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế**

Thông tin phát hành: Tháng 10 năm 2013, phiên bản tiếng Việt, tháng 4 năm 2015.

® = Nhân hiệu đã đăng ký

Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ.