

MẪU NHÃN THUỐC



172/85

1. Mẫu nhãn hộp :

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lan đầu: 4/3/19

3 x 10 TABLETS
VALZAAR H

Thành phần
Mỗi viên nén bao phim có chứa:
Valsartan U.S.P. 80mg
Hydrochlorothiazide U.S.P. 12.5mg

Liều lượng - cách dùng:
Theo sự chỉ dẫn của thầy thuốc

Chỉ định, chống chỉ định, khuyến cáo, Tác dụng ngoại ý và các thông tin khác
Xin xem hướng dẫn trong hộp.

Bảo quản:
Dưới 30°C

ĐVNK:

3 x 10 TABLETS
VALZAAR H

TORRENT PHARMACEUTICALS LTD.

Sản xuất bởi:
TORRENT PHARMACEUTICALS LTD
Indrad-382 721, Dist. Mehsana, INDIA

VALSARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE TABLETS U.S.P. 80mg + 12.5 mg
VALZAAR H

HỘP 3 VÍ, VÍ 10 VIÊN
3 BLISTER STRIPS OF 10 TABLETS EACH

Đề sơ tâm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng
KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH

TORRENT PHARMACEUTICALS LTD.

Manufactured by:
TORRENT PHARMACEUTICALS LTD
Indrad-382 721, Dist. Mehsana, INDIA

Mfg. Lic. number :
VISA No. (Số ĐK) : VN-####-##
Batch No. (Số lô SX) :
Mfg. Date (Ngày SX) :
Exp. Date (Hạn dùng) :

"DO NOT EXCESS INDICATED DOSE"
"KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN"
"READ THE INSTRUCTIONS CAREFULLY BEFORE USING"

Batch No. : Exp. Date :

2. Mẫu nhãn vỉ :

VALZAAR H

Valsartan U.S.P. 80mg
Hydrochlorothiazide U.S.P. 12.5mg

Manufactured by:
TORRENT PHARMACEUTICALS LTD
Indrad - 382 721, Dist. Mehsana, INDIA

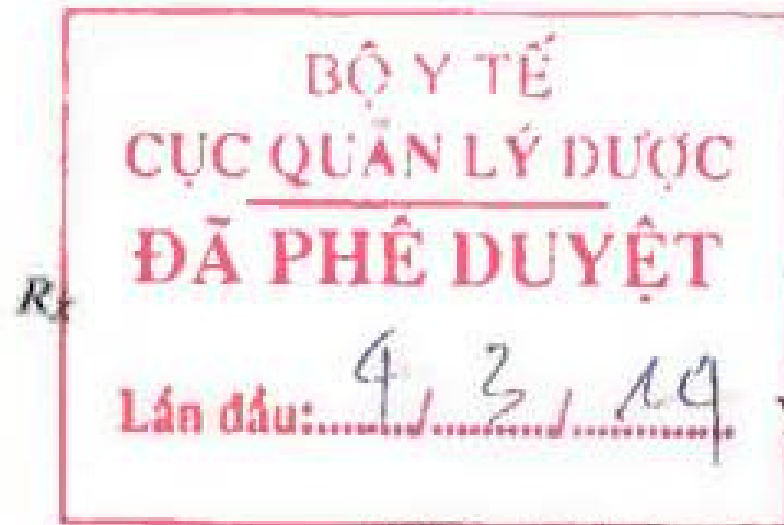
VALZAAR H

Valsartan U.S.P. 80mg
Hydrochlorothiazide U.S.P. 12.5mg

Manufactured by:
TORRENT PHARMACEUTICALS LTD
Indrad - 382 721, Dist. Mehsana, INDIA

Batch No. : Exp. Date :

(artwork printed 70%)

172/85
F

VALZAAR H

(Viên nén Valsartan và Hydrochlorothiazid USP 80 + 12,5 mg)

CẢNH BÁO:*Thuốc bán theo đơn**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.**Xin thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình sử dụng.**Để thuốc xa tầm tay trẻ em.**Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.***THÀNH PHẦN:**

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Valsartan USP 80 mg

Hydrochlorothiazid USP 12,5 mg

Tá dược: Lactose Monohydrat DCL-11, Croscarmellose natri, Povidon (K-30), Magnesi stearat, Talc, Hypromellose 2910 (6cps), Titan Dioxyd, Polyethylen Glycol 400 .

DƯỢC LỰC HỌC:*Valsartan/Hydrochlorothiazid:*

Trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng giả được ở những bệnh nhân không được kiểm soát huyết áp đầy đủ với liều Hydrochlorothiazid 12,5 mg, quan sát thấy sự giảm huyết áp tâm thu/huyết áp tâm trương trung bình lớn hơn đáng kể ở dạng phối hợp valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) so với Hydrochlorothiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) và Hydrochlorothiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Thêm vào đó, tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng (HA tâm trương < 90 mmHg hoặc giảm > 10 mmHg) với valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (60%) lớn hơn đáng kể so với Hydrochlorothiazid 12,5 mg (25%) và Hydrochlorothiazid 25 mg (27%).

Trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng giả được ở các bệnh nhân không được kiểm soát huyết áp đầy đủ với liều valsartan 80 mg, quan sát thấy sự giảm huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình lớn hơn đáng kể khi dùng valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) so với valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) và valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Thêm vào đó, tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng (HA tâm trương < 90 mmHg hoặc giảm > 10 mmHg) với valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (51%) lớn hơn đáng kể so với valsartan 80 mg (36%) và valsartan 160 mg (37%).

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng giả được so sánh một loạt các liều phối hợp của valsartan/Hydrochlorothiazid so với từng thành phần của nó, quan sát thấy sự giảm huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình lớn hơn đáng kể khi dùng valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) so với giả được (1,9/4,1 mmHg), Hydrochlorothiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) và valsartan 80 mg (8,8/8,6). Thêm vào đó, tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng (HA tâm trương < 90 mmHg hoặc giảm ≥ 10 mmHg) khi dùng valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64%) lớn hơn đáng kể so với giả được (29%) và Hydrochlorothiazid (41%).

Xuất hiện sự giảm kali huyết thanh phụ thuộc liều trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát với valsartan + Hydrochlorothiazid. Sự giảm kali huyết thanh ở các bệnh nhân dùng 25 mg Hydrochlorothiazid xảy ra thường xuyên hơn bệnh nhân dùng 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát với valsartan/Hydrochlorothiazid, tác dụng giảm kali của Hydrochlorothiazid được giảm nhẹ do tác dụng giữ kali của valsartan.

Hiệu quả của valsartan khi phối hợp với Hydrochlorothiazid trên bệnh lý tim mạch và tỉ lệ tử vong hiện tại chưa rõ.

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị dài ngày với Hydrochlorothiazid làm giảm nguy cơ bệnh lý tim mạch và tử vong.

Valsartan:

Valsartan là thuốc đối kháng đặc hiệu và chủ động thụ thể angiotensin II (Ang II), có tác dụng chọn lọc trên thụ thể AT1- thụ thể chịu trách nhiệm cho các tác dụng đã biết của angiotensin II. Nồng độ Ang II trong huyết tương tăng do sau khi thụ thể AT1 bị phong bế có thể sẽ kích thích thụ thể AT2 không bị phong bế, nhằm cân bằng tác dụng của thụ thể AT1. Valsartan không thể hiện bất kỳ hoạt động chủ vận từng phần tại thụ thể AT1 và có ái lực lớn hơn (khoảng 20000 lần) đối với thụ thể AT1 so với thụ thể AT2. Không rõ valsartan có liên kết hoặc phong bế các thụ thể hormone khác hoặc kênh ion có vai trò trong điều hòa tim mạch.

Valsartan không ức chế ACE (còn được gọi là kinase II) - enzym chuyển Ang I thành Ang II và giáng hóa bradykinin. Do không có tác dụng trên ACE và không có tác động với bradykinin và chất P, kháng thụ thể angiotensin II không gây ho. Trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh valsartan với một chất ức chế ACE, tỉ lệ ho khan thấp hơn đáng kể ($P < 0,05$) ở những bệnh nhân điều trị bằng valsartan so với bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE (tương ứng 2,6% và 7,9%). Trong một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân có tiền sử ho khan trong quá trình điều trị với thuốc ức chế ACE, 19,5% đối tượng thử nghiệm dùng valsartan và 19,0% dùng lợi tiểu thiazide đã bị ho so với 68,5% số bệnh nhân điều trị với một thuốc ức chế ACE ($P < 0,05$).

Dùng valsartan cho bệnh nhân tăng huyết áp làm giảm huyết áp mà không ảnh hưởng đến nhịp tim. Hầu hết các bệnh nhân sau khi dùng liều đơn, tác dụng chống tăng huyết áp bắt đầu trong vòng 2 giờ, và đạt đỉnh tác dụng trong vòng 4 – 6 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài hơn 24 giờ sau khi dùng. Khi dùng liều lặp lại, huyết áp giảm tối đa với liều dùng bất kỳ nhìn chung đạt được trong vòng 2 – 4 giờ và duy trì suốt thời kỳ điều trị lâu dài. Phối hợp với Hydrochlorothiazid đạt được sự giảm huyết áp đáng kể. Đột ngột dừng valsartan không gây ra tăng huyết áp bật lại hoặc biến cố lâm sàng bất lợi khác.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường typ 2 và microalbumin niệu, valsartan cho thấy có thể giảm thải albumin qua đường niệu. Nghiên cứu MARVAL (Giảm microalbumin niệu nhờ valsartan) đánh giá sự giảm bài tiết albumin niệu (UAE) nhờ valsartan (80 – 160 mg/od) so với amlodipin (5 – 10 mg/od), trên 332 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (tuổi trung bình: 58; 265 nam) có micro albumin niệu (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{phút}$; amlodipin: 55,4 $\mu\text{g}/\text{phút}$), bình thường hoặc tăng huyết áp và chức năng thận bình thường (creatinin máu $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Ở thời điểm 24 tuần, đối với valsartan, UAE giảm 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{phút}$; 95% CI: -40,4 đến -19,1), và xấp xỉ 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{phút}$; 95% CI: -5,6 đến 14,9) ở amlodipin ($p < 0,001$), mặc dù tỉ lệ giảm huyết áp là tương đương ở cả 2 nhóm. Nghiên cứu giảm protein niệu đã đánh giá hiệu quả giảm UAE của valsartan trên 391 người tăng huyết áp (HA 150/80 mmHg) kèm đái tháo đường typ 2, albumin niệu (trung bình 102 $\mu\text{mol}/\text{phút}$; 20 – 700 $\mu\text{g}/\text{phút}$) và chức năng thận được bảo vệ (creatinine huyết thanh trung bình = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Các bệnh nhân được dùng ngẫu nhiên 1 trong 3 liều valsartan (160, 320 và 640 mg một

lần mỗi ngày) và điều trị trong 30 tuần. Mục đích của nghiên cứu nhằm xác định liều valsartan tối ưu làm giảm UAE ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường typ 2. Sau 30 tuần, tỉ lệ thay đổi UAE giảm đáng kể 36% đối với valsartan 160 mg (95% CI: 22 – 47%), và 44% đối với valsartan 320 mg (95% CI: 31 – 51%). Kết luận rằng liều valsartan 160 – 320 cho tác dụng giảm UAE tương đương trên lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường typ 2.

Hydrochlorothiazid:

Vị trí tác dụng của thuốc lợi tiểu thiazide là ở ống lượn xa. Có 1 thụ thể ái lực cao ở vỏ thận là vị trí liên kết chủ yếu cho tác động của thuốc lợi tiểu thiazid và ức chế vận chuyển NaCl trong ống lượn xa. Mô hình hoạt động của các thiazid là thông qua ức chế đồng vận chuyển $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ có lẽ do cạnh tranh ở vị trí Cl^- , do đó ảnh hưởng cơ chế tái hấp thu điện giải: trực tiếp làm tăng thải natri và clorid tới một mức độ tương đương, và gián tiếp giảm thể tích huyết tương nhờ tác dụng lợi tiểu. kết quả là tăng hoạt động renin huyết tương, tiết aldosterone và mất kali niệu, giảm kali huyết thanh. Liên kết renin-aldosterone là nhờ angiotensin II, do đó dùng đồng thời valsartan sự giảm kali huyết thanh ít rõ ràng hơn so với đơn điều trị với Hydrochlorothiazid.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Valsartan/Hydrochlorothiazid:

Sinh khả dụng toàn thân của Hydrochlorothiazid giảm khoảng 30% khi dùng đồng thời với valsartan. Động học của valsartan không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng cùng Hydrochlorothiazid. Tương tác quan sát được này cho thấy không ảnh hưởng đến sự kết hợp valsartan và Hydrochlorothiazid, do các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đã cho thấy tác dụng chống tăng huyết áp rõ ràng, hiệu quả hơn khi dùng từng hoạt chất đơn lẻ, hoặc giả dược.

Valsartan:

Hấp thu:

Sau khi uống 1 mình valsartan, nồng độ đỉnh đạt được trong 2 – 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 23%. Thức ăn làm giảm hấp thu (tính theo AUC) của valsartan khoảng 40% và nồng độ đỉnh (C_{\max}) khoảng 50%, mặc dù khoảng 8 giờ trước khi dùng nồng độ valsartan huyết tương tương đương ở người ăn no và chưa ăn. Tuy nhiên, AUC giảm không kèm với giảm hiệu quả điều trị đáng kể trên lâm sàng, và valsartan do vậy có thể dùng cùng hoặc không dùng thức ăn.

Phân bố:

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định sau khi truyền tĩnh mạch là khoảng 17 lít, cho thấy valsartan không phân bố rộng rãi vào các mô. Valsartan gắn mạnh với protein huyết tương (94 – 97%), chủ yếu là albumin huyết tương.

Chuyển hóa:

Valsartan ít bị chuyển hóa do chỉ có 20% liều bài tiết ở dạng đã chuyển hóa. Chất chuyển hóa hydroxyl đã được xác định trong huyết thanh với nồng độ thấp (nhỏ hơn 10% AUC valsartan). Chất chuyển hóa này không có tác dụng dược lý.

Thải trừ:

Valsartan cho thấy được động phân hủy đa lũy thừa ($t_{1/2} A < 1$ giờ and $t_{1/2} B$ khoảng 9 giờ). Valsartan thải trừ chủ yếu qua phân (khoảng 83% liều) và nước tiểu (khoảng 13% liều), chủ yếu ở dạng

không đổi. Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, độ thanh thải huyết tương của valsartan khoảng 2 lít/giờ và độ thanh thải thận là 0,62 lít/giờ (khoảng 30% độ thanh thải toàn phần). Thời gian bán thải của valsartan là 6 giờ.

Hydrochlorothiazid:

Hấp thu:

Hydrochlorothiazid hấp thu nhanh sau khi uống (T_{max} khoảng 2 giờ). Đặc tính hấp thu là tương đương giữa hỗn dịch và viên nén. Sinh khả dụng tuyệt đối của Hydrochlorothiazid là 60 – 80% sau khi uống. Dùng đồng thời với thức ăn đã được báo cáo làm cả tăng và giảm sinh khả dụng toàn thân của Hydrochlorothiazid so với trạng thái đói. Những tác động này ít quan trọng và ít có ý nghĩa lâm sàng. AUC trung bình tăng tuyến tính và tỉ lệ thuận với liều trong khoảng liều điều trị. Không có thay đổi về dược động học của Hydrochlorothiazid sau khi dùng liều nhắc lại, và sự tích lũy không đáng kể khi dùng 1 lần/ngày.

Phân bố:

Dược động phân bố và thải trừ nói chung được mô tả bằng hàm số phân hủy lũy thừa 2. Thể tích phân bố biểu kiến là 4 – 8 L/kg. Hydrochlorothiazid tuần hoàn được gắn với protein huyết thanh (40 – 70%), chủ yếu với albumin huyết thanh. Hydrochlorothiazid cũng tích lũy trong hồng cầu với nồng độ gấp khoảng 1,8 lần trong huyết tương.

Thải trừ:

Trên 95% liều được hấp thu bị thải trừ dạng không đổi trong nước tiểu. Thải qua thận bao gồm lọc thụ động và bài tiết chủ động vào ống thận. Thời gian bán thải cuối cùng khoảng 6 – 15 giờ.

Các đối tượng đặc biệt:

Người già:

Quan sát thấy sự hấp thu valsartan toàn cơ thể ở người già tăng hơn người trẻ một chút; tuy nhiên, điều này không cho thấy ý nghĩa lâm sàng. Ít dữ liệu cho thấy độ thanh thải toàn thân của Hydrochlorothiazid giảm ở cả người cao tuổi khỏe mạnh và tăng huyết áp so sánh với tình nguyện viên trẻ khỏe mạnh.

Suy thận:

Khi dùng liều phối hợp cố định valsartan và Hydrochlorothiazid được khuyến cáo, không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin là 30 – 70 ml/phút.

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) và bệnh nhân phải lọc máu, không có dữ liệu về liều phối hợp cố định valsartan và Hydrochlorothiazid. Thẩm tách máu không loại được Valsartan do liên kết protein huyết tương cao trong khi có thể loại sạch Hydrochlorothiazid.

Sự thải trừ Hydrochlorothiazid bao gồm lọc thụ động và bài tiết chủ động vào ống thận. Đối với một chất được loại sạch gần như hoàn toàn qua thận, chức năng thận có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của Hydrochlorothiazid.

Suy gan:

100
11

Trong thử nghiệm dược động học ở bệnh nhân bất thường chức năng gan nhẹ (n=6) đến trung bình (n=5), nồng độ của valsartan tăng xấp xỉ 2 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. Không có dữ liệu về sử dụng valsartan ở người rối loạn chức năng gan nặng. Bệnh gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của Hydrochlorothiazid.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng huyết áp không rõ nguyên nhân ở người lớn.

Valsartan/Hydrochlorothiazid liều cố định 80 mg/12,5 mg được chỉ định ở bệnh nhân huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi dùng đơn trị liệu với valsartan hoặc Hydrochlorothiazid.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều khuyến cáo của Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg là 1 viên nén bao phim/ngày. Khuyến cáo tăng liều riêng từng thành phần. Trong mỗi trường hợp, tăng liều từng thành phần ở liều tiếp theo nhằm giảm nguy cơ hạ huyết áp và các biến cố bất lợi khác.

Khi có chuyển biến lâm sàng thích hợp khi đang dùng đơn trị liệu có thể xem xét dùng dạng phối hợp cố định liều ở những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp đầy đủ khi chỉ dùng đơn trị liệu valsartan hoặc Hydrochlorothiazid, sau đó tăng liều khuyến cáo cho từng thành phần đơn lẻ.

Phải đánh giá đáp ứng lâm sàng của valsartan/Hydrochlorothiazid sau khi khởi đầu điều trị và nếu vẫn không kiểm soát được huyết áp, có thể tăng liều bằng cách tăng liều từng thành phần tới liều tối đa của valsartan/Hydrochlorothiazid là 320 mg/25 mg.

Tác dụng chống tăng huyết áp đạt được đáng kể sau 2 tuần.

Ở hầu hết các bệnh nhân, quan sát thấy tác dụng tối đa sau 4 tuần. Tuy nhiên, ở một vài bệnh nhân, có thể phải điều trị trong 4 – 8 tuần. Phải lưu ý điều này khi tăng liều điều trị.

Cách dùng:

Valsartan/Hydrochlorothiazid có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn và phải uống với nước.

Nhóm đối tượng đặc biệt:

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine \geq 30 ml/phút). Do có thành phần Hydrochlorothiazid nên valsartan/Hydrochlorothiazid chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan: Ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình không bị ứ mật, liều valsartan không được vượt quá 80 mg. Valsartan/Hydrochlorothiazid chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Bệnh nhi: Valsartan/Hydrochlorothiazid không khuyến cáo dùng ở trẻ em dưới 18 tuổi do thiếu thông tin về an toàn và hiệu quả.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với valsartan, Hydrochlorothiazid, các dẫn chất sulfonamide khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Mang thai ở quý thứ 2 và 3.
- Suy gan nặng, xơ ống mật và ứ mật.
- Hạ kali máu kéo dài, hạ natri máu, tăng calci máu và tăng acid uric máu có triệu chứng.

KHUYẾN CÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Thay đổi điện giải huyết thanh:

Valsartan: Dùng đồng thời với sản phẩm bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, sản phẩm thay thế muối ăn có chứa kali, hoặc các tác nhân khác có thể gây tăng nồng độ kali (heparin, vv) không được khuyến cáo. Cần theo dõi thích hợp nồng độ kali.

Hydrochlorothiazid: Đã có báo cáo về hạ kali máu khi điều trị với lợi tiểu thiazide, bao gồm cả Hydrochlorothiazid. Khuyến cáo thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết thanh. Điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm cả Hydrochlorothiazid, gây hạ natri máu và nhiễm kiềm giảm chloride máu. Các thiazide, bao gồm cả Hydrochlorothiazid, làm tăng bài tiết magesi qua nước tiểu, có thể dẫn tới hạ magesi máu. Thuốc lợi tiểu thiazide làm giảm bài tiết calci, có thể dẫn tới tăng calci máu. Đối với các bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nên định kỳ xác định nồng độ điện giải huyết thanh trong khoảng thời gian phù hợp.

Bệnh nhân mất natri và/hoặc thể tích:

Bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu thiazides, bao gồm cả Hydrochlorothiazid, cần được theo dõi các dấu hiệu lâm sàng mất cân bằng dịch hoặc điện giải.

Ở bệnh nhân bị mất natri hoặc thể tích nghiêm trọng như những bệnh nhân dùng liều cao thuốc lợi tiểu, có thể xảy ra hạ huyết áp triệu chứng trong một số hiếm trường hợp sau khi khởi đầu điều trị bằng valsartan và Hydrochlorothiazid. Mất natri và/hoặc thể tích cần được xử trí trước khi điều trị với dạng phối hợp valsartan và Hydrochlorothiazid. Bệnh nhân suy tim mạn tính hoặc các tình trạng bệnh khác với sự kích thích hệ renin-angiotensin-aldosterone.

Ở bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ bệnh nhân suy tim sung huyết nặng), điều trị bằng ức chế enzym chuyển angiotensin gây thiếu niệu và/hoặc urê niệu tiến triển và trong một số hiếm trường hợp bị suy thận cấp. Dùng dạng phối hợp valsartan và Hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy tim mạn nghiêm trọng chưa được công bố. Do vậy không thể loại trừ dùng valsartan và Hydrochlorothiazid có thể gây tổn thương chức năng thận do ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone. Không dùng Valsartan/Hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân này.

Hẹp động mạch thận:

Không dùng valsartan/Hydrochlorothiazid để điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân hẹp động mạch thận 1 bên hoặc 2 bên hoặc ở bệnh nhân chỉ có 1 quả thận, do urê máu và creatinin huyết thanh có thể tăng ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân bị chứng tăng aldosterone tiên phát không nên điều trị bằng valsartan/Hydrochlorothiazid do hệ renin-angiotensin không được kích hoạt.

Hẹp động mạch chủ và van 2 lá, bệnh cơ tim phì đại: cũng như các thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng khi chỉ định ở bệnh nhân hẹp động mạch chủ và van 2 lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn (HOCM).

Handwritten notes:
- "100" (circled)
- "dùng" (circled)
- "100" (circled)
- "100" (circled)
- "100" (circled)

Suy thận:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinine ≥ 30 ml/phút. Khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinine và acid uric trong huyết thanh khi dùng valsartan/Hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy thận.

Thay thận:

Không có dữ liệu an toàn sử dụng valsartan/Hydrochlorothiazid ở bệnh nhân vừa thay thận.

Suy gan:

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình không bị ứ mật cân thận trọng khi dùng valsartan/Hydrochlorothiazid.

Lupus ban đỏ hệ thống:

Các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm cả Hydrochlorothiazid, đã được báo cáo là làm trầm trọng hơn hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

Các rối loạn trao đổi chất khác:

Các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm cả Hydrochlorothiazid, có thể thay đổi sự dung nạp glucose và tăng nồng độ cholesterol, triglyceride và acid uric trong huyết thanh. Ở bệnh nhân đái tháo đường, có thể cần thiết phải điều chỉnh liều insulin hoặc các tác nhân hạ đường huyết đường uống.

Các thiazide có thể giảm bài tiết calci niệu và gây tăng nồng độ calci huyết thanh liên tục và nhẹ mà không rõ rối loạn chuyển hóa calci. Tăng calci máu đáng kể có thể là bằng chứng cường cận giáp. Cần ngừng dùng thiazide trước khi thực hiện kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Nhạy cảm với ánh sáng:

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu thiazide. Nếu xảy ra phản ứng nhạy cảm với ánh sáng trong thời kỳ điều trị, khuyến cáo dừng điều trị. Nếu cần thiết phải tái điều trị với thuốc lợi tiểu, khuyến cáo tránh tiếp xúc với mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.

Thận trong chung:

Cần thận trọng trong trường hợp mẫn cảm với kháng thụ thể angiotensin II trước đó. Phản ứng quá mẫn dễ xảy ra ở bệnh nhân bị dị ứng hoặc hen suyễn.

Lactose:

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Không có báo cáo liên quan. Do thuốc có thể gây tác dụng phụ chóng mặt, mờ mắt, ù tai, bất tỉnh hạ huyết áp, nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

THUỐC LỢI TIỂU
THIAZID
VALSARTAN

Tương tác do cả valsartan và Hydrochlorothiazid:

Dùng đồng thời không được khuyến cáo:

Lithium:

Nồng độ lithi huyết thanh tăng thuận nghịch và độc tính đã được báo cáo trong thời gian dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển và thiazide, bao gồm cả Hydrochlorothiazid. Do thiếu kinh nghiệm về dùng đồng thời valsartan và lithi, sự phối hợp này không được khuyến cáo. Nếu sự phối hợp chứng minh là cần thiết, cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

Thận trọng khi dùng phối hợp:

Các tác nhân chống tăng huyết áp khác:

Phối hợp valsartan và Hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng của các tác nhân chống tăng huyết áp khác (ví dụ ức chế enzym chuyển, chẹn beta, chẹn kênh calci).

Các amine gây tăng huyết áp (ví dụ noradrenalin, adrenalin)

Có thể làm giảm đáp ứng đối với các amine gây tăng huyết áp nhưng không đủ để làm mất hết tác dụng của thuốc.

Các thuốc chống viêm không steroid, bao gồm cả thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic và các NSAID không chọn lọc:

Các NSAID có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của cả kháng thụ thể angiotensin II và Hydrochlorothiazid khi dùng đồng thời. Hơn nữa, dùng đồng thời valsartan/Hydrochlorothiazid và NSAID có thể dẫn tới làm xấu đi chức năng thận và làm tăng kali huyết thanh. Do vậy khuyến cáo cần theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị, cũng như bù nước thích hợp cho bệnh nhân.

Tương tác với valsartan:

Không khuyến cáo dùng đồng thời:

Thuốc lợi tiểu giữ kali, các sản phẩm bổ sung kali, sản phẩm thay thế muối có chứa kali và các chất khác có thể làm tăng nồng độ kali:

Nếu một sản phẩm ảnh hưởng đến nồng độ kali mà được coi là cần thiết phải phối hợp với valsartan, cần theo dõi nồng độ kali huyết tương.

Không có tương tác:

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc với valsartan, không tìm thấy tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng đối với những chất sau: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, Hydrochlorothiazid, amlodipine, glibenclamide. Digoxin và indomethacin có thể tương tác với thành phần Hydrochlorothiazid của sản phẩm valsartan/Hydrochlorothiazid (Xem phần tương tác thuốc với Hydrochlorothiazid).

Tương tác thuốc với Hydrochlorothiazid:

Dùng đồng thời không được khuyến cáo:

Các sản phẩm gây mất kali và hạ kali máu: (ví dụ thuốc lợi tiểu thải kali, corticosteroid, thuốc nhuận tràng, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, acid salicylic và dẫn chất)

Nếu các thuốc phải được kê cùng với dạng phối hợp valsartan/Hydrochlorothiazid, cần theo dõi nồng độ kali huyết tương. Các thuốc này có thể tăng cường tác dụng của Hydrochlorothiazid trên kali huyết thanh.

Các thuốc gây xoắn đỉnh:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (ví dụ: quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (ví dụ: amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Một số thuốc chống loạn thần (ví dụ: thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Các thuốc khác (ví dụ: bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, ketanserine, mizolastin, pentamidine, sparflaxacin, terfenadine, vincamine tiêm tĩnh mạch.)

Do nguy cơ hạ kali máu, nên thận trọng khi dùng Hydrochlorothiazid cùng với các thuốc có thể gây xoắn đỉnh.

Glycoside cây dương địa hoàng (digitalis glycosides):

Có thể xảy ra tác dụng không mong muốn là hạ kali hoặc magesi máu do thiazid dễ gây khởi phát các rối loạn nhịp tim do digitalis.

Muối calci và vitamin D:

Dùng thuốc lợi tiểu thiazid, trong đó có Hydrochlorothiazid, cùng với vitamin D hoặc muối calci có thể làm nặng hơn sự gia tăng nồng độ calci huyết thanh.

Các sản phẩm điều trị đái tháo đường (thuốc dùng đường uống và insulin):

Điều trị bằng thiazid có thể ảnh hưởng đến sự dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều của sản phẩm điều trị đái tháo đường.

Cần thận trọng khi dùng metformin do nguy cơ nhiễm acid lactic do suy giảm chức năng thận kết hợp với dùng Hydrochlorothiazid.

Thuốc chẹn beta và diazoxide:

Dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazid, trong đó có Hydrochlorothiazid, và các thuốc chẹn beta có thể tăng nguy cơ tăng đường huyết. Các thuốc lợi tiểu thiazid, trong đó có Hydrochlorothiazid có thể tăng cường tác dụng tăng đường huyết của diazoxide.

Các sản phẩm dùng điều trị gout (Probenecid, sulfipyrazone và allopurinol):

Có thể cần phải điều chỉnh liều của các thuốc điều trị tăng acid uric niệu do Hydrochlorothiazid làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Có thể cần phải tăng liều probenecid hoặc sulfipyrazone. Dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazid, trong đó có Hydrochlorothiazid, có thể làm tăng tỉ lệ phản ứng tăng mẫn cảm với allopurinol.

Các tác nhân kháng cholinergic (ví dụ: atropine, biperiden):

Sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu thiazid có thể tăng bởi các tác nhân kháng cholinergic, do giảm nhu động ruột và tốc độ tháo rỗng dạ dày.

Amantadine:

Các thiazid, trong đó có Hydrochlorothiazid, có thể làm tăng nguy cơ bị các biến cố ngoại ý do amantadine.

Cholestyramine và nhựa cholestipol:

Sự hấp thu của thuốc lợi tiểu thiazid, trong đó có Hydrochlorothiazid, bị giảm khi có nhựa trao đổi ion.

Các tác nhân độc tế bào (ví dụ cyclophosphamide, methotrexate):

Các thiazid, bao gồm cả hydrochlorothiazid, có thể làm giảm thải trừ qua thận của các thuốc gây độc tế bào, và tăng cường tác dụng ức chế tủy của các thuốc này.

Các thuốc giãn cơ không phân cực (ví dụ tubocurarine):

Các thiazid, bao gồm cả Hydrochlorothiazid, làm mạnh thêm tác dụng của các dẫn xuất nhựa độc curare.

Cyclosporine:

Điều trị đồng thời với cyclosporine có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và các biến chứng bệnh gout.

Rượu, thuốc mê và thuốc an thần:

Có thể bị hạ huyết áp tư thế.

Methyldopa:

Đã có những báo cáo riêng biệt về thiếu máu tan máu ở bệnh nhân dùng đồng thời methyldopa và Hydrochlorothiazid.

Carbamazepin:

Bệnh nhân điều trị bằng Hydrochlorothiazid đồng thời với carbamazepin có thể bị giảm natri huyết. Những bệnh nhân này do vậy cần được tư vấn về nguy cơ bị phản ứng hạ natri máu, và nên được theo dõi thích hợp.

Iod:

Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, có sự gia tăng nguy cơ suy thận cấp, đặc biệt với liều cao iod. Bệnh nhân phải được bù nước trước khi điều trị.

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

Sử dụng cho phụ nữ có thai:

Alle

8/2/2016

12/1

11/1

Không nên khởi đầu điều trị bằng kháng thụ thể angiotensin II trong thời kỳ có thai. Trừ khi tiếp tục điều trị được coi là cần thiết, phụ nữ có kế hoạch mang thai nên chuyển sang điều trị tăng huyết áp thay thế mà đã công bố đặc tính an toàn cho sử dụng trong thời kỳ mang thai. Khi phát hiện có thai, nên dừng điều trị với kháng thụ thể angiotensin II ngay lập tức, và bắt đầu điều trị thay thế nếu phù hợp.

Với những ảnh hưởng của từng thành phần của thuốc trên thời kỳ mang thai, không khuyến cáo sử dụng valsartan/Hydrochlorothiazid trong quý đầu tiên của thai kỳ và chống chỉ định sử dụng ở quý thứ 2 và thứ 3.

Dùng kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) không được khuyến cáo trong quý đầu tiên của thai kỳ. Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi sử dụng ức chế enzym chuyển trong quý đầu tiên của thai kỳ chưa có kết luận; tuy nhiên không ngoại trừ khả năng nhỏ gia tăng nguy cơ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học có kiểm soát nào về nguy cơ đối với AIIRAs, có thể là tương tự cho cả nhóm thuốc. Trừ khi điều trị bằng AIIRAs được coi là thiết yếu, bệnh nhân có dự định có thai nên chuyển sang điều trị tăng huyết áp bằng phương pháp khác đã được chứng minh an toàn cho phụ nữ có thai. Khi phát hiện có thai, phải ngừng điều trị với AIIRAs ngay lập tức và, nếu phù hợp, nên bắt đầu điều trị thay thế. Điều trị bằng AIIRAs trong quý thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ được biết là gây độc với thai nhi (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm sọ hóa xương) và độc tính với trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu dùng AIIRAs ở quý thứ 2 của thai kỳ, khuyến cáo siêu âm chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ mà người mẹ dùng AIIRAs cần theo dõi cẩn thận về hạ huyết áp.

Có ít kinh nghiệm sử dụng Hydrochlorothiazid trong thời kỳ mang thai, đặc biệt là quý đầu tiên. Không có đủ nghiên cứu trên động vật.

Hydrochlorothiazid qua được nhau thai. Dựa trên cơ chế hoạt động của Hydrochlorothiazid, sử dụng trong quý 2 và quý 3 của thai kỳ có thể tổn thương sự cấp máu cho thai và có thể gây ảnh hưởng đến thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Không nên dùng Hydrochlorothiazid cho phù do thai nghén, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm cấp máu cho thai.

Không nên dùng Hydrochlorothiazid điều trị tăng huyết áp tiên phát ở phụ nữ có thai ngoại trừ các trường hợp hiếm hoi không có phương pháp điều trị nào khác.

Sử dụng cho phụ nữ cho con bú:

Do không có thông tin về sử dụng valsartan/Hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú, không khuyến cáo dùng valsartan/Hydrochlorothiazid, nên thay thế điều trị bằng phương pháp đã được công bố an toàn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt cho bú ở trẻ sơ sinh và trẻ sinh thiếu tháng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Dạng phối hợp cố định liều:

Phản ứng ngoại ý báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và trong phòng thí nghiệm xuất hiện thường xuyên hơn ở sự phối hợp valsartan-Hydrochlorothiazid so với giả dược và các báo cáo sau khi lưu hành riêng lẻ được trình bày ở dưới theo từng nhóm cơ quan. Các phản ứng ngoại ý xuất

Handwritten signature and vertical text on the right margin.

hiện khi khi dùng 1 mình từng thành phần nhưng không thấy xuất hiện trong các thử nghiệm lâm sàng khi điều trị với valsartan/Hydrochlorothiazid.

Phản ứng ngoại ý được phân theo mức độ thường gặp, với quy ước: *rất hay gặp* ($\geq 1/10$); *hay gặp* ($\geq 1/100$; $< 1/10$); *ít gặp* ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), *hiếm gặp* ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), *rất hiếm gặp* ($< 1/10000$), *không rõ* (Không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có).

Trong mỗi nhóm thường gặp, tác dụng ngoại ý được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 1. Tần số gặp các phản ứng ngoại ý của valsartan/Hydrochlorothiazid.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp	Mất nước
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất hiếm	Chóng mặt
Ít gặp	Dị cảm
Không rõ	Bất tỉnh
Rối loạn mắt	
Ít gặp	Mờ mắt
Rối loạn tai và tai trong	
Ít gặp	Ù tai
Rối loạn mạch	
Ít gặp	Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp	Ho
Không rõ	Phù phổi không do tim
Rối loạn tiêu hóa	
Rất hiếm	Tiêu chảy
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Đau cơ
Rất hiếm	Đau khớp
Rối loạn thận và tiết niệu	
Không rõ	Suy giảm chức năng thận
Rối loạn tại chỗ và toàn thân	
Ít gặp	Mệt mỏi
Khảo sát	
Không rõ	Acid uric huyết thanh tăng, bilirubin và creatinin huyết thanh tăng, giảm kali máu, giảm natri máu, tăng nitơ urê máu, giảm bạch cầu trung tính.

Alle

Thông tin thêm về từng thành phần:

Phản ứng ngoại ý trước đây được báo cáo với từng thành phần có thể ảnh hưởng đáng kể tới sự phối hợp valsartan và Hydrochlorothiazid, thậm chí có thể không gặp trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc sau khi lưu hành.

Bảng 2. Các phản ứng ngoại ý do valsartan:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Không rõ	Giảm hemoglobin, giảm huyết sắc tố, giảm tiểu cầu.
Rối loạn hệ miễn dịch	
Không rõ	Quá mẫn/phản ứng dị ứng bao gồm cả bệnh huyết thanh
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Không rõ	Tăng kali huyết thanh
Rối loạn tai và tai trong	
Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn mạch	
Không rõ	Viêm mạch
Rối loạn tiêu hóa	
Không rõ	Đau bụng
Rối loạn gan mật	
Không rõ	Tăng giá trị các thông số của chức năng gan
Rối loạn da và mô liên kết	
Không rõ	Phù mạch, phát ban, ngứa
Rối loạn thận và tiết niệu	
Không rõ	Suy thận

Bảng 3. Các biến cố ngoại ý do Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid được dùng rộng rãi trong nhiều năm, thường ở liều cao hơn liều dùng kết hợp với valsartan. Các phản ứng ngoại ý sau đây đã được báo cáo ở bệnh nhân đơn trị liệu bằng thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm cả hydrochlorothiazid.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Hiếm gặp	Giảm tiểu cầu, đôi khi kèm xuất huyết
Rất hiếm	Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu, hủy tủy xương
Rối loạn hệ miễn dịch	

Rất hiếm	Phản ứng quá mẫn
Rối loạn tâm thần	
Hiếm gặp	Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	
Hiếm gặp	Đau đầu
Rối loạn tim	
Hiếm gặp	Loạn nhịp
Rối loạn mạch	
Hay gặp	Hạ huyết áp tư thế
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Rất hiếm	Suy hô hấp, bao gồm viêm phổi và phù phổi
Rối loạn tiêu hóa	
Hay gặp	Mất thèm ăn, buồn nôn nhẹ và nôn
Hiếm gặp	Táo bón, khó chịu dạ dày – ruột
Rất hiếm gặp	Viêm tụy
Rối loạn gan mật	
Hiếm gặp	Ứ mật trong gan hoặc vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	
Hay gặp	Mề đay và phát ban
Hiếm gặp	Nhạy cảm với ánh sáng
Rất hiếm	Viêm mạch hoại tử, hoại tử biểu bì da độc, phản ứng giống như lupus ban đỏ da, tái kích hoạt lupus ban đỏ hệ thống
Rối loạn hệ sinh sản và vú	
Hay gặp	Liệt dương

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ KHI QUÁ LIỀU

Triệu chứng:

Quá liều valsartan có thể bị hạ huyết áp quá mức, dẫn tới trầm cảm, suy tuần hoàn và/hoặc sốc. Hơn nữa, các dấu hiệu và triệu chứng sau đó có thể xảy ra do quá liều thành phần Hydrochlorothiazid: buồn nôn, buồn ngủ, giảm thể tích máu, và rối loạn nhịp tim và co thắt cơ do rối loạn điện giải.

Điều trị:

Phương pháp điều trị phụ thuộc vào thời điểm uống, loại và mức độ nặng của triệu chứng, quan trọng nhất là ổn định trạng thái tuần hoàn. Nếu có hạ huyết áp, bệnh nhân nên được đặt trong tư thế nằm ngửa và bổ sung muối và thể tích nhanh chóng.

Valsartan không bị thải trừ bằng cách thẩm tách máu do liên kết mạnh với protein huyết tương trong khi Hydrochlorothiazid được lọc sạch nhờ thẩm tách.

BẢO QUẢN:

Dưới 30°C.

DẠNG BÀO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Nhà sản xuất

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì. Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng ghi trên bao bì.

Sản xuất bởi: Torrent Pharmaceuticals Ltd.



Manufactured by:

Indrad, Tal: Kadi, City: Indrad-382 721 Dist. Mehsana, Ấn Độ

Ngày xem xét lại tờ hướng dẫn sử dụng: 22/10/2013



A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Thanh'.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'NCC'.