



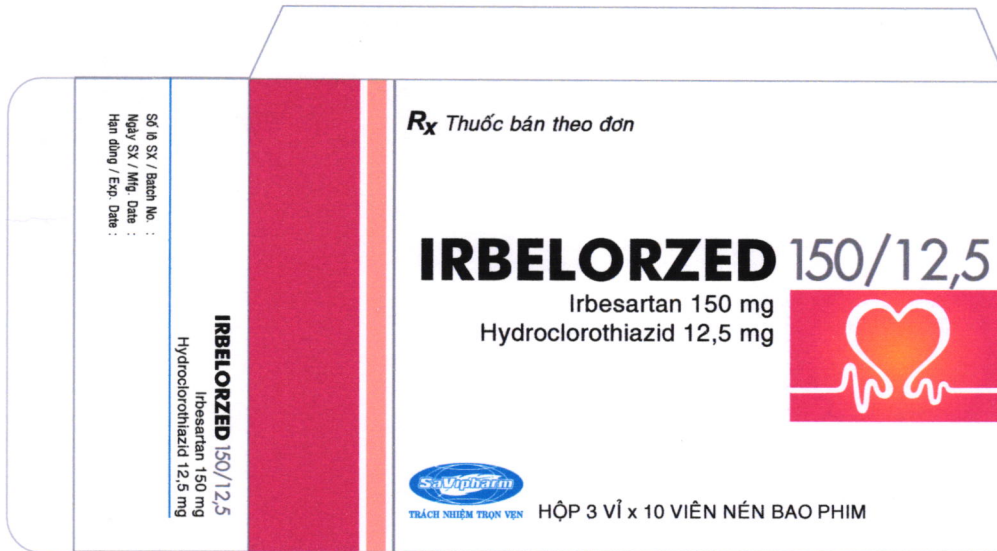
TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA VI (SaviPharm J.S.C)  
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM  
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

# MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

## Irbelorzed 150/12,5

### Mẫu hộp



**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 22/06/2017

**THÀNH PHẦN :** Mỗi viên chứa :  
Irbesartan ..... 150 mg  
Hydrochlorothiazid ..... 12,5 mg  
Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

**CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG,  
CÁCH DÙNG, THẬN TRỌNG, TÁC DỤNG PHỤ  
VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC :**  
Xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

**BẢO QUẢN :** Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

**TIÊU CHUẨN :** USP 38

**SDK / Reg. No. :**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG - ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM**

Sản xuất tại CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA VI (SaviPharm J.S.C)  
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, P. Tân Thuận Đông,  
Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

**R<sub>x</sub> Prescription only medicine**

## IRBELORZED 150/12,5

Irbesartan 150 mg  
Hydrochlorothiazide 12.5 mg



SOCIAL RESPONSIBILITIES

BOX OF 3 BLISTERS x 10 FILM-COATED CAPLETS



IRBELORZED 150/12,5  
Irbesartan 150 mg  
Hydrochlorothiazide 12,5 mg

**COMPOSITION :** Each caplet contains :  
Irbesartan ..... 150 mg  
Hydrochlorothiazide ..... 12.5 mg  
Excipients q.s. for ..... 1 caplet

**INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS,  
DOSAGE, ADMINISTRATION, PRECAUTIONS,  
SIDE EFFECTS AND OTHER INFORMATION :**  
See enclosed leaflet

**SPECIFICATION :** USP 38

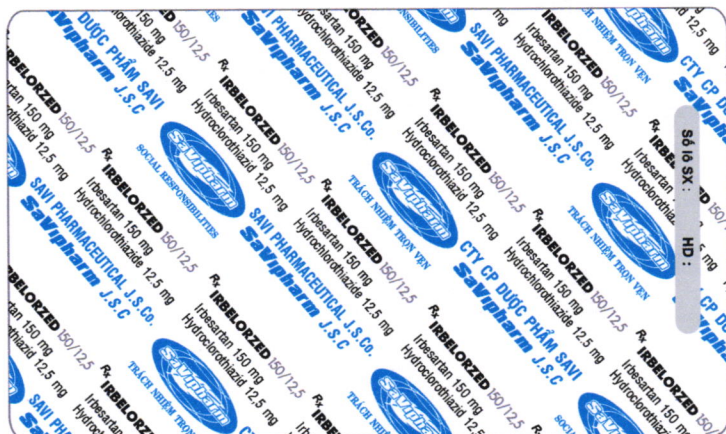
**STORAGE :** Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.

**READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE - KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

Manufactured by SAVA PHARMACEUTICAL J.S.Co. (SaviPharm J.S.C)  
Lot No. Z.01-02-03a, Tan Thuan IZ located in EPZ, Tan Thuan Dong Ward,  
Dist. 7, Ho Chi Minh City

**IRBELORZED 150/12,5**

### Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 19 tháng 11 năm 2016

**KT. Tổng Giám Đốc  
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)**



**DS. NGUYỄN HỮU MINH**

0888 888 888



RECEIVED



RECEIVED



THỜI GIAN  
HỌ TÊN  
SỐ QUÂN  
MỘT SỐ  
QUY ĐỊNH  
HỢP 3  
THUỐC  
REBEL  
ĐÚNG  
NÊN  
LƯU  
CÁ  
ĐANG  
ĐANG  
CÁ



### TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

## Viên nén bao phim IRBELORZED 150/12,5

Rx Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

#### A. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

##### THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

- Irbesartan ..... 150 mg
- Hydrochlorothiazid ..... 12,5 mg
- Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

(Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, tinh bột biến tính, natri croscarmellose, magnesi stearat, silic dioxyd keo, hypromelose 6cps, polyethylen glycol 6000, talc, titan dioxyd, sắt oxyd đỏ, sắt oxyd vàng)

##### MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén dài, bao phim màu nâu, hai mặt khum, một mặt trơn, một mặt có chữ SVP, cạnh và thành viên lạnh lặn.

##### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên

##### THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ:

IRBELORZED 150/12,5 được dùng để điều trị tăng huyết áp ở những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp khi dùng đơn độc irbesartan hay hydrochlorothiazid.

##### NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG:

Cách dùng:

Dùng đường uống. Có thể uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn. Các thời điểm sử dụng thuốc nên giống nhau giữa các ngày. Nên uống thuốc vào buổi sáng.

Thuốc phải được dùng đúng theo hướng dẫn của bác sĩ.

Liều lượng:

Liều thông thường: 1 - 2 viên/ngày

##### KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY:

Người bệnh ở các trường hợp sau không nên sử dụng IRBELORZED 150/12,5:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Suy gan, suy thận nặng
- Tiểu khó, vô niệu
- Tăng calci huyết hay hạ kali huyết
- Đái tháo đường hay suy thận nặng đang được điều trị với thuốc hạ huyết áp có chứa aliskiren
- Đang mang thai hoặc đang trong thời kỳ cho con bú.

##### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Liên quan đến irbesartan

ADR nhẹ và thoáng qua.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chóng mặt, nhức đầu và hạ huyết áp thể đứng.

Có thể xảy ra tụt huyết áp, đặc biệt ở người bị giảm thể tích máu (ví dụ người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao). Suy thận và giảm huyết áp nặng khi có hẹp động mạch thận hai bên.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

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

Hiếm gặp, ADR < 1/1.000

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

##### Liên quan đến hydrochlorothiazid

Tác dụng phụ được sắp xếp theo tần suất:

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp tim

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, tiêu chảy, co thắt ruột.

Da: Mày đay, phát ban, nhiễm cảm ánh sáng.

Chuyển hóa: Hạ magnesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiềm hóa giảm clo huyết, hạ phosphat huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1.000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết.

Thần kinh: Dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Da: Viêm mạch, ban, xuất huyết, hồng ban đa dạng, viêm da, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens - Johnson.

Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật trong gan, viêm tụy.

Hô hấp: Khó thở, viêm phổi, phù phổi (phản ứng phản vệ), suy hô hấp.

Sinh dục, tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, liệt dương.

Mắt: Mờ mắt.

Phản ứng tăng acid uric huyết, có thể khởi phát cơn gút. Có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế khi dùng đồng thời với rượu, thuốc mê, thuốc an thần.

##### NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

Cần thông báo ngay cho bác sĩ hay dược sĩ nếu đang sử dụng thuốc và thực phẩm sau đây:

- Thuốc có chứa lithi
- Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE: Angiotensin converting enzym)
- Aliskiren



Handwritten signature or mark at the bottom right corner.

- Các thuốc hạ huyết áp; các steroid; thuốc trị ung thư; thuốc giảm đau; thuốc trị viêm khớp; nhựa trao đổi colestipol, colestyramin
- Các chế phẩm, thực phẩm bổ sung kali.
- Các thuốc lợi tiểu khác hay thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali
- Thuốc nhuận tràng
- Thuốc trị gút
- Thực phẩm bổ sung vitamin D
- Thuốc trị loạn nhịp tim
- Thuốc trị đái tháo đường (insulin và các thuốc trị đái tháo đường đường uống)
- Carbamazepin

Tránh uống rượu, bia khi đang dùng IRBELORZED 150/12,5, vì có thể làm tăng cảm giác chóng mặt (đặc biệt là khi thay đổi tư thế), gây hạ huyết áp thể đứng.

### CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

Tiếp tục uống thuốc như lịch cũ, tuyệt đối không được uống gấp đôi liều.

### CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

### DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Các triệu chứng của quá liều irbesartan bao gồm hạ huyết áp và nhịp tim nhanh, chậm nhịp tim đôi khi cũng có thể xảy ra.

Quá liều hydrochlorothiazid làm rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ ion clorid máu, hạ natri máu) và mất nước do bài niệu nhiều. Các triệu chứng thường gặp là buồn nôn và mệt mỏi.

### CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Trong trường hợp quá liều, người bệnh cần đến gặp ngay bác sĩ hoặc các cơ sở y tế gần nhất.

### NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

*Cần thông báo ngay với bác sĩ hay dược sĩ trước khi dùng IRBELORZED 150/12,5 khi:*

- Đang bị nôn mửa hay tiêu chảy
- Suy thận hay ghép thận
- Suy gan
- Bị đái tháo đường
- Bị lupus ban đỏ
- Tăng aldosteron nguyên phát (là hội chứng gây ra bởi sự tăng tiết quá mức hormon aldosteron ở tuyến thượng thận do bất thường ở tuyến thượng thận)
- Đang dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp như ACE (ví dụ enalapril, lisinopril, ramipril), aliskiren.
- Không dung nạp lactose vì có thể gặp các triệu chứng không dung nạp như: chướng bụng, đầy hơi, buồn nôn và đôi khi nôn, tiêu chảy.

Bác sĩ sẽ kiểm tra chức năng thận, huyết áp và nồng độ các chất điện giải trong máu (như kali, calci,...) trong quá trình điều trị bằng IRBELORZED 150/12,5.

Không nên dùng IRBELORZED 150/12,5 cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Hydrochlorothiazid cho phản ứng dương tính với thuốc thử doping.

### Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Thuốc không gây ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần lưu ý vì tình huống có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi khi sử dụng thuốc.

### Phụ nữ có thai và cho con bú

- Không nên dùng IRBELORZED 150/12,5 khi đang mang thai, có kế hoạch mang thai hay đang cho con bú.

- Cần thông báo với bác sĩ nếu đang mang thai, đang cho con bú hay có kế hoạch mang thai trước khi dùng thuốc này.

### KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ

Người bệnh sử dụng thuốc khác khi đang điều trị với IRBELORZED 150/12,5.

Người bệnh đang thực hiện chế độ ăn ít muối.

Người bệnh có các dấu hiệu như: khát nước bất thường, khô miệng, mệt mỏi, buồn ngủ, đau cơ hay chuột rút, nôn, buồn nôn; hay tim đập nhanh bất thường.

Người bệnh bị tăng nhạy cảm với ánh nắng, biểu hiện là dễ bị cháy nắng (đỏ, ngứa, sưng và phỏng rộp da) hơn bình thường.

Người bệnh chuẩn bị làm phẫu thuật hoặc được gây mê, gây mê.

Người bệnh bị đau mắt, thay đổi tầm nhìn, có thể dẫn đến glaucom, tăng nhãn áp.

Phụ nữ mang thai hoặc có kế hoạch mang thai.

Phụ nữ cho con bú.

*Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.*

### HẠN DÙNG CỦA THUỐC:

36 tháng kể từ ngày sản xuất

### SẢN XUẤT TẠI:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI  
(**SaVipharm J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a khu Công nghiệp trong khu Chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax: (84.8) 37700145

**NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:**

## **B. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁC BỆNH**

### **DƯỢC LỰC HỌC**

IRBELORZED 300/12,5 thuộc nhóm thuốc tác dụng trên hệ tim mạch kết hợp giữa một chất đối kháng thụ thể angiotensin II (irbesartan) và một thuốc lợi tiểu nhóm thiazid (hydrochlorothiazid).

Mã ATC: C09DA04

#### *Irbesartan*

Irbesartan là chất đối kháng thụ thể typ I của angiotensin II. Enzym chuyển angiotensin (*ACE kininase II: Angiotensin Converting Enzyme kininase II*) xúc tác angiotensin-I tạo thành angiotensin II, là chất co mạch chính của hệ renin-angiotensin và kích thích vỏ thượng thận tổng hợp và tiết aldosteron. Aldosteron gây tái hấp thu nước và natri, cuối cùng là tăng huyết áp. Irbesartan gắn chọn lọc vào thụ thể AT<sub>1</sub> (ái lực mạnh gấp 8500 lần so với thụ thể AT<sub>2</sub>) của angiotensin II làm phong bế tác dụng co mạch và bài tiết aldosteron.

Irbesartan làm giảm huyết áp nhưng tần số tim thay đổi rất ít. Irbesartan không ức chế ACE, như vậy không ức chế sự giải phóng bradykinin và các kinin khác, nên không gây ho. Irbesartan cũng không gây rối loạn điện giải ở các thuốc ức chế enzym chuyển. Khi dùng irbesartan đơn độc với liều khuyến cáo, kali huyết không thay đổi đáng kể ở bệnh nhân không có nguy cơ rối loạn điện giải.

#### *Hydrochlorothiazid*

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

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

#### *Chung*

Thuốc kết hợp hai hoạt chất irbesartan và hydrochlorothiazid, có tính cộng hợp trong tác dụng chống tăng huyết áp.

Có lẽ do tác dụng chẹn phong tỏa hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron, nên khi kết hợp với irbesartan làm đảo ngược tác dụng mất kali của thuốc lợi tiểu.

Hiệu quả của thuốc xuất hiện trong 1 - 2 tuần sau liều đầu tiên và đạt hiệu quả tối đa sau 6 - 8 tuần từ khi bắt đầu điều trị.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Phối hợp irbesartan và hydrochlorothiazid không làm thay đổi tính chất dược động học của cả hai thuốc so với khi sử dụng riêng rẽ.

#### *Hấp thu*

Irbesartan hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa với sinh khả dụng từ 60% - 80%, thức ăn không làm thay đổi nhiều đến sinh khả dụng. Nồng độ đỉnh irbesartan trong huyết tương đạt khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống, nồng độ trong máu đạt trạng thái cân bằng ổn định sau 3 ngày dùng thuốc.

Sau khi uống, hydrochlorothiazid hấp thu tương đối nhanh, khoảng 65% - 75% liều sử dụng, tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim. Thức ăn có thể làm giảm sự hấp thu của hydrochlorothiazid.

#### *Phân bố*

Irbesartan liên kết khoảng 96% với protein huyết tương. Thể tích phân bố khoảng 53 - 93 lít.

Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu; 40 - 68% liên kết với protein huyết tương. Hydrochlorothiazid đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi. Hydrochlorothiazid không qua hàng rào máu não và có bài tiết vào sữa mẹ.

#### *Chuyển hóa*

Irbesartan chuyển hóa ở gan qua quá trình oxy hóa và liên hợp với glucuronic. Irbesartan được oxy hóa chủ yếu qua xúc tác của isoenzym CYP2C9 của cytochrom P<sub>450</sub>.

Hydrochlorothiazid không bị chuyển hóa.

#### *Thải trừ*

Irbesartan và các sản phẩm chuyển hóa được đào thải qua mật và nước tiểu. Sau khi uống irbesartan đánh dấu bằng <sup>14</sup>C, thấy khoảng 20% lượng thuốc thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại (khoảng 80%) qua phân, dưới 2% của liều đào thải qua nước tiểu dạng không biến đổi. Nửa đời thải trừ của irbesartan là 11 - 15 giờ.

Hydrochlorothiazid thải trừ qua thận, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Ít nhất 61% liều uống thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Nửa đời thải trừ của hydrochlorothiazid khoảng 9,5 - 13 giờ, nhưng có thể kéo dài ở trường hợp suy thận.

#### *Dược động học của những trường hợp đặc biệt*

*Người suy thận:* Ở người suy thận hay thẩm phân máu, các thông số dược động học của irbesartan không thay đổi đáng kể. Irbesartan không bị loại bỏ bằng thẩm phân máu. Ở người bệnh có độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút, nửa đời thải trừ của hydrochlorothiazid tăng lên đến 21 giờ.

*Người suy gan:* Ở người bệnh xơ gan nhẹ đến trung bình, các thông số dược động học của irbesartan không thay đổi đáng kể. Chưa có nghiên cứu trên đối tượng suy gan nặng.

### **CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ**

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.

19235  
NG T  
PH  
C PH  
AV  
P. HỒ

Chỉ định điều trị ở những bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được huyết áp khi dùng đơn độc irbesartan hoặc hydrochlorothiazid.

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

#### Cách dùng:

Dùng đường uống. Có thể uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn. Các thời điểm sử dụng thuốc nên giống nhau giữa các ngày. Nên uống thuốc vào buổi sáng.

Hiệu quả đạt được tối đa sau 6 - 8 tuần điều trị.

Có thể kết hợp với thuốc điều trị tăng huyết áp khác như các thuốc thuộc nhóm chẹn kênh calci và chẹn  $\beta$ .

#### Liều lượng:

Liều thông thường: 1 - 2 viên/ngày.

#### Trẻ em

Hiệu quả và tính an toàn của thuốc chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 18 tuổi.

#### Người cao tuổi

Không cần thiết hiệu chỉnh liều dùng ở người cao tuổi.

#### Bệnh nhân suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều dùng ở bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa.

Sử dụng thuốc thận trọng ở người bệnh suy giảm chức năng gan.

Chống chỉ định sử dụng thuốc cho người suy gan nặng.

#### Bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải creatinin  $Cl_{cr} > 30$  ml/phút: Không cần hiệu chỉnh liều dùng của thuốc.

Chống chỉ định sử dụng ở người bệnh có độ thanh thải creatinin  $Cl_{cr} < 30$  ml/phút.

#### Bệnh nhân bị giảm thể tích máu (như mất muối và nước)

Bệnh nhân cần phải được điều trị tình trạng này trước khi dùng thuốc.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với irbesartan, hydrochlorothiazid, các dẫn chất sulfonamid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin  $< 30$  ml/phút)

Tiểu khó, vô niệu.

Tăng calci huyết, hạ kali huyết dai dẳng

Suy gan nặng, úm mật và xơ gan mật

Dùng IRBELORZED 150/12,5 đồng thời với các sản phẩm có chứa aliskiren ở người bệnh đái tháo đường hay suy thận (độ lọc cầu thận  $< 60$  ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>)

Phụ nữ mang thai

Phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

#### Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc

##### Irbesartan

Ở những người bệnh bị giảm thể tích máu như mất muối và nước do dùng thuốc lợi tiểu mạnh, tiêu chảy hoặc nôn kéo dài, có thể xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt sau khi uống liều đầu tiên. Cần phải điều trị những bất thường này trước khi dùng irbesartan.

Với người bệnh bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, khi dùng irbesartan có nguy cơ hạ huyết áp mạnh và suy giảm chức năng thận.

Cần thận trọng ở những người bệnh suy thận và ghép thận. Phải định kỳ kiểm tra kali và creatinin huyết.

Tình trạng tăng kali huyết có thể gặp trong quá trình điều trị với irbesartan, đặc biệt khi có suy thận, protein niệu liên quan đến thận do đái tháo đường và/hoặc suy tim. Cần phải luôn kiểm tra kali huyết ở những người bệnh này.

Tránh phối hợp lithi và irbesartan (*xem thêm Tương tác thuốc*)

Dùng irbesartan phải đặc biệt thận trọng trong các bệnh: Hẹp van động mạch chủ, hẹp van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Người bệnh cường aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp, loại tác dụng qua ức chế hệ renin - angiotensin. Vì vậy cũng không nên dùng angiotensin cho những người bệnh này.

Người bệnh có trương lực thành mạch và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin - angiotensin - aldosteron (thí dụ người bệnh bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận như hẹp động mạch thận), việc điều trị bằng các chất ức chế enzym chuyển hoặc các chất đối kháng thụ thể angiotensin II tác động trên hệ đã từng thấy có tình trạng hạ huyết áp cấp, tăng nitrogen huyết, giảm niệu hoặc hiếm hơn là suy thận cấp. Như với bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, sự hạ đột ngột huyết áp ở những người bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

#### Hydrochlorothiazid

Phải định kỳ theo dõi điện giải trong huyết thanh và nước tiểu, nhất là người bệnh dùng corticosteroid, ACTH (*Adenocorticotropic hormone*) hoặc digitalis, quinidin (nguy cơ xoắn đỉnh gây rung thất); bệnh nhân nôn hoặc đang truyền dịch.

Suy thận: Tăng urê huyết và có thể làm suy giảm thêm chức năng thận.

Suy gan: Dễ bị hôn mê gan.

Gút: Bệnh nặng hơn.

Đái tháo đường: Chú ý điều chỉnh thuốc (insulin, thuốc hạ glucose huyết) vì thuốc có thể làm tăng glucose huyết.

Tác dụng hạ huyết áp tăng lên ở người bệnh sau cắt bỏ thân kinh giao cảm.

Tăng cholesterol và triglycerid trong máu. Vì vậy, cần thận trọng ở người có triglycerid trung bình hoặc cao; người có triglycerid máu cao. Chú ý dùng thuốc ở người cao tuổi vì dễ mất cân bằng điện giải.

Bệnh lupus ban đỏ toàn thân (*SLE: Systemic lupus erythematosus*): Bệnh có thể nặng lên.

Hydrochlorothiazid có thể cho phản ứng dương tính với thuốc thử doping.

Những người bệnh dễ bị dị ứng nên thận trọng với những chế phẩm có chứa hydrochlorothiazid hay các sản phẩm có nguồn gốc sulfonamid vì có thể gây phản ứng kiểu dị ứng như là quá mẫn và nguy hiểm.

Do sự hiện diện của lactose trong chế phẩm, người bệnh có vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp

galactose, không dung nạp fructose do thiếu hụt enzym Lapp-lactase, rối loạn hấp thu glucose-galactose có thể gặp các triệu chứng về không dung nạp lactose. Do đó không nên kê đơn thuốc này.

#### **Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

##### *Trường hợp có thai*

Ở ba tháng đầu thai kỳ, chống chỉ định irbesartan do thận trọng. Trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ, irbesartan gây độc cho thai (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa xương sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

Có nhiều thông báo chứng minh các thuốc lợi tiểu thiazid đều qua nhau thai vào thai nhi gây ra rối loạn điện giải, giảm tiểu cầu và vàng da ở trẻ sơ sinh.

Chống chỉ định sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai. Khi phát hiện có thai, phải ngừng thuốc và thay bằng thuốc khác. Nếu đã dùng thuốc trong thời gian dài, cần kiểm tra chụp sọ và chức năng thận, siêu âm cho thai nhi.

##### *Trường hợp cho con bú*

Chưa rõ irbesartan có bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Hydroclorothiazid đi vào trong sữa mẹ với lượng có thể gây hại cho đứa trẻ và ức chế sự tiết sữa.

Chống chỉ định sử dụng thuốc cho phụ nữ trong suốt thời kỳ cho con bú.

#### **Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc**

Thuốc không gây ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, thỉnh thoảng có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi khi sử dụng thuốc.

#### **TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC**

Các thuốc hạ huyết áp khác: làm tăng tác dụng hạ huyết áp của IRBELORZED 150/12,5 khi dùng đồng thời. Irbesartan và hydroclorothiazid (với liều lên đến 300 mg irbesartan và 25 mg hydroclorothiazid) được chứng minh là an toàn khi kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác như chẹn kênh calci và chẹn  $\beta$ . Việc chỉ định irbesartan hay kết hợp irbesartan và hydroclorothiazid ở người bệnh đã sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao trước đó có thể gây ra giảm thể tích dịch và nguy cơ hạ huyết áp quá mức, trừ khi thể tích dịch đã được điều chỉnh trước.

##### *Irbesartan*

Các chất ức chế ACE hay các chế phẩm có chứa aliskiren: Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc dùng đồng thời các chất có tác dụng chẹn phong tỏa hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (như aliskiren, chất ức chế ACE, chất ức chế thụ thể angiotensin II) làm gia tăng các phản ứng có hại như: hạ huyết áp quá mức, tăng kali huyết và làm suy giảm chức năng thận.

Bổ sung kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali: Dùng đồng thời với irbesartan có thể gây tăng kali huyết.

Lithi: Tăng nồng độ trong máu và tăng độc tính của lithi, nên tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi huyết.

Các thuốc chống viêm không steroid: Dùng đồng thời với irbesartan làm giảm tác dụng hạ huyết áp. Irbesartan dùng với các thuốc chống viêm không steroid không chọn lọc làm tăng nguy cơ tổn thương chức năng thận, có thể dẫn đến suy thận cấp và tăng kali huyết, đặc biệt ở những người bệnh đã có suy chức năng thận từ trước. Phải thận trọng khi phối hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Người bệnh phải được uống nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu phối hợp và định kỳ sau đó.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị biến đổi khi dùng đồng thời với hydroclorothiazid.

Không thấy tương tác dược lực và dược động giữa irbesartan và warfarin.

Các chất cảm ứng CYP2C9 trên dược động học của irbesartan chưa được đánh giá.

Dược động học của digoxin không thay đổi khi uống cùng với irbesartan.

##### *Hydroclorothiazid*

Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng tiềm năng hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Cần phải điều chỉnh liều do tăng glucose huyết.

Corticosteroid, ACTH, salbutamol, carbenoxolon, amphotericin B hoặc reboxetin: Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.

Các amin tăng huyết áp (ví dụ norepinephrin): Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng.

Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin): Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithi: Không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu, vì giảm thanh thải lithi ở thận và tăng độc tính của chất này.

Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người bệnh. Vì vậy nếu dùng cùng, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả lợi tiểu không.

Quinidin: Dễ gây xoắn đỉnh, làm rung thất gây tử vong.

Thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc chữa bệnh gút.

Thiazid làm tăng tác dụng thuốc gây mê, glycosid, vitamin D.

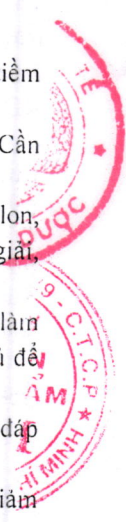
Nhựa colestyramin và colestipol: Có tiềm năng gắn thuốc lợi tiểu thiazid, làm giảm sự hấp thu thuốc này qua đường tiêu hóa.

Hydroclorothiazid làm tăng độc tính của digitalis và tăng nguy cơ loạn nhịp với những thuốc kéo dài khoảng QT như astemizol, terfenadin, halofantrin, pimozid và sotalol.

Allopurinol, tetracyclin: Độc tính tăng khi dùng cùng với thiazid.

Thiazid làm tăng tác dụng phụ của amantadin.

Muối calci: Thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng nồng độ calci huyết do giảm bài tiết. Khi sử dụng cùng với muối calci, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ calci huyết và điều chỉnh liều khi cần thiết.



*[Handwritten signature]*

Thiazid làm giảm bài tiết qua thận của các thuốc gây độc tế bào (như cyclophosphamid, methotrexat) nên làm tăng tác dụng ức chế tủy của các thuốc này.

Các chất kháng cholinergic (như atropin, beperiden): Làm tăng sinh khả dụng của hydroclorothiazid do giảm nhu động ruột và làm rỗng dạ dày.

Thiazid làm tăng tác dụng tăng glucose máu của thuốc chẹn beta và diazoxid

Thảo dược: Cam thảo gây giữ nước, natri, tăng mất kali. Nếu dùng hydroclorothiazid để chữa tăng huyết áp, nên tránh dùng đương quy vì đương quy có hoạt tính oestrogen (gây giữ nước) và đương quy có thể cũng gây nhạy cảm ánh sáng. Tránh dùng hydroclorothiazid cùng với ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì có thể làm cho tình trạng của bệnh tăng huyết áp trở nên xấu hơn.

### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Thông tin tác dụng không mong muốn của từng hoạt chất trong thuốc:

#### **Irbesartan**

ADR thường nhẹ và thoáng qua.

*Thường gặp, ADR > 1/100*

Chóng mặt, nhức đầu và hạ huyết áp thể đứng liên quan đến dùng liều.

Có thể xảy ra tụt huyết áp, đặc biệt ở người bị giảm thể tích máu (ví dụ người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao). Suy thận và giảm huyết áp nặng khi có hẹp động mạch thận hai bên.

*Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*

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

*Hiếm gặp (ADR < 1 / 1.000)*

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

#### **Hydroclorothiazid**

Tác dụng phụ được sắp xếp theo tần suất:

*Thường gặp, ADR > 1/100*

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).

*Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp tim

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, tiêu chảy, co thắt ruột.

Da: Mày đay, phát ban, nhiễm cảm ánh sáng.

Chuyển hóa: Hạ magnesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiềm hóa giảm clor huyết, hạ phosphat huyết.

*Hiếm gặp, ADR < 1 / 1.000*

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết.

Thần kinh: Dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Da: Viêm mạch, ban, xuất huyết, hồng ban đa dạng, viêm da, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens - Johnson.

Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật trong gan, viêm tụy.

Hô hấp: Khó thở, viêm phổi, phù phổi (phản ứng phản vệ), suy hô hấp.

Sinh dục, tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, liệt dương.

Mắt: Mờ mắt.

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

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

Hydroclorothiazid: Mất nước và điện giải có thể gây hạ huyết áp, kiềm chuyển hóa, hạ kali huyết, natri huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bù lại lượng nước và điện giải đã mất. Người các bệnh mạch vành, bệnh tim thiếu máu cục bộ rất nhạy cảm với mất kali và có nguy cơ loạn nhịp; nguy cơ cao khi nồng độ kali huyết dưới 30 mEq/lít, nên được kiểm tra cẩn thận về cân bằng điện giải và cân bù kali.

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Khi gặp quá liều irbesartan, triệu chứng lâm sàng có thể gặp hạ huyết áp và nhịp tim nhanh, chậm nhịp tim đôi khi cũng có thể xảy ra.

Quá liều hydroclorothiazid làm rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ ion clorid máu, hạ natri máu) và mất nước do bài niệu nhiều. Các triệu chứng thường gặp là buồn nôn và mệt mỏi. Nếu đang dùng digitalis hoặc thuốc chống loạn nhịp, giảm kali máu làm tăng loạn nhịp tim.

*Cách xử trí:*

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cách xử trí phụ thuộc vào thời gian kể từ lúc bệnh nhân dùng quá liều thuốc và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng. Một số biện pháp được gợi ý như gây nôn và/hoặc rửa dạ dày, sử dụng than hoạt tính. Theo dõi thường xuyên điện giải trong huyết thanh và nồng độ creatinin. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân cần được đặt nằm ngửa và bù lại nhanh chóng lượng nước và chất điện giải. Thẩm tách lọc máu không loại bỏ được irbesartan và lượng hydroclorothiazid được loại bỏ chưa được xác định.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 4 tháng 2 năm 2017

**KT. Tổng Giám Đốc**

**Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)**



**ĐS. Nguyễn Hữu Minh**



**TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
Đỗ Minh Hùng**