

# CO-DOVEL® 150mg/12,5mg

## THUỐC KÊ ĐƠN, THUỐC NÀY CHỈ SỬ DỤNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA BÁC SĨ

### \* THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén dài chứa

- Irbesartan.....150 mg
- Hydrochlorothiazid.....12,5 mg
- Tá dược: Polyethylen glycol 6000, Tinh bột mì, Lactose, Avicel, Povidon, Croscarmellose sodium, Magnesi stearat, Aerosil, Màu Sicovit red, Màu sunset yellow .....vừa đủ 1 viên nén.

### \* DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén

### \* QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:

- Hộp 2 vỉ x 14 viên.

### \* CHỈ ĐỊNH:

- Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.
- Bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng bởi từng đơn chất irbesartan hoặc hydrochlorothiazid.

### \* CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG:

Dùng 1 lần duy nhất trong ngày, uống kèm với thức ăn hoặc không.

Điều chỉnh liều tùy thuộc vào từng thành phần riêng lẻ (irbesartan và hydrochlorothiazid).

- Co-Dovel 150/12,5 mg có thể được dùng cho những bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng bởi từng đơn chất hydrochlorothiazid hoặc irbesartan 150 mg.

Việc phối hợp Co-Dovel với một thuốc trị tăng huyết áp khác phải do chỉ định của Bác sĩ.

### \* CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc với dẫn chất của sulfonamid (hydrochlorothiazid là một dẫn chất của sulfonamid).
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Các chống chỉ định liên quan đến hydrochlorothiazid:
  - + Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
  - + Hạ kali huyết trở, tăng canxi huyết.
  - + Suy gan nặng, xơ gan tắc mật và ứ mật.

### \* ĐƯỢC LỰC HỌC:

- Co-Dovel là kết hợp của một đối kháng thụ thể angiotensin-II, irbesartan, và thuốc lợi tiểu họ thiazid là hydrochlorothiazid. Sự kết hợp của các thành phần này tạo ra hiệu quả chống tăng huyết áp, làm giảm huyết áp ở một mức độ tốt hơn so với khi dùng riêng lẻ từng thành phần.

- Irbesartan là một thuốc dùng đường uống có tác dụng đối kháng chọn lọc trên thụ thể angiotensin-II (phân nhóm AT<sub>1</sub>). Điều này sẽ giúp chặn như mong muốn toàn bộ tác động của angiotensin-II qua trung gian thụ thể AT<sub>1</sub> bất kể nguồn gốc hoặc đường tổng hợp của angiotensin-II. Đối kháng chọn lọc thụ thể của angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) làm tăng resin huyết tương và nồng độ angiotensin-II, làm giảm nồng độ aldosterone huyết tương. Nồng độ kali trong huyết thanh không bị ảnh hưởng một cách có ý nghĩa bởi Irbesartan với liều khuyến cáo trên những bệnh nhân không có nguy cơ mất cân bằng điện giải. Irbesartan không ức chế men chuyển (kinase-II) là men tạo ra angiotensin-II và là men tác động lên sự thoái giáng của bradykin thành các chất chuyển hóa bất hoạt. Irbesartan không cần phải chuyển thành các chất chuyển hóa để có tác động này.

- Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu họ thiazide. Cơ chế chống tăng huyết áp của nhóm lợi tiểu thiazid không được biết rõ. Thiazid tác động trên cơ chế tái hấp thu điện giải tại ống thận, làm tăng trực tiếp sự thải trừ của sodium và clo với số lượng gần tương đương nhau. Tác động của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng bài tiết aldosteron kéo theo làm tăng mất kali và bicarbonat, làm giảm kali huyết tương. Thông qua tác động chặn hệ thống renin-angiotensin-aldosteron của Irbesartan mà có lẽ sẽ giúp khắc phục việc mất kali khi dùng kết hợp với hydrochlorothiazid. Khi dùng hydrochlorothiazid, tác dụng lợi tiểu khởi phát trong vòng 2 giờ, và tác động đạt mức cao nhất trong vòng 4 giờ và kéo dài gần 6-12 giờ.

- Dùng liều duy nhất trong ngày 150 mg Irbesartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid làm giảm huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình đáy (24 giờ sau dùng thuốc) là 12,9/6,9 mmHg ở những bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình.

Hiệu quả này đạt đỉnh trong 3-6 giờ. Khi đánh giá hiệu quả thông qua việc theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ, việc kết hợp Irbesartan 150 mg và 12,5 mg dùng một lần/ngày làm giảm hằng định huyết áp suốt 24 giờ với việc giảm huyết áp tâm thu/tâm trương 24 giờ so với giả dược là 15,8/10,0 mmHg. Người ta nhận thấy tác động lên huyết áp 24 giờ này không kèm với hiện tượng hạ huyết áp quá mức ở mức đỉnh và hằng định về mức an toàn và hiệu quả hạ huyết áp khi dùng liều một lần cách khoảng nhau. Ở những bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát một cách thích ứng chỉ với hydrochlorothiazid, việc kết hợp thêm Irbesartan giúp làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương so với giả dược trung bình là 11,1 / 7,2mmHg.

- Tác động làm hạ huyết áp của Irbesartan khi kết hợp với hydrochlorothiazid là xuất hiện rõ rệt kể từ sau khi dùng liều đầu tiên và rõ nhất là sau 1-2 tuần, và hiệu quả này đạt tối đa sau 6-8 tuần. Trong các nghiên cứu có theo dõi dài hạn, hiệu quả của Irbesartan/hydrochlorothiazid được duy trì suốt hơn 1 năm.

- Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị dài hạn với hydrochlorothiazid làm giảm nguy cơ tử vong và thương tật do bệnh tim mạch.

#### **\* DƯỢC ĐỘNG HỌC:**

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

- Irbesartan và hydrochlorothiazid là những thuốc dùng đường uống và không đòi hỏi phải sinh chuyển hóa để trở thành chất có hoạt tính. Khi dùng Irbesartan/hydrochlorothiazid bằng đường uống, khả dụng sinh học tuyệt đối bằng đường uống lần lượt là 60-80% do Irbesartan và 50-80% do hydrochlorothiazid. Thức ăn không làm ảnh hưởng lên khả dụng sinh học của thuốc. Nồng độ đỉnh của thuốc đạt được trong 1,5-2 giờ sau dùng đường uống với Irbesartan và 1-2,5 giờ với hydrochlorothiazid.

- Tỷ lệ gắn kết của Irbesartan với protein huyết tương là 90%, gắn kết không đáng kể với các thành phần tế bào máu. Thể tích phân bố của Irbesartan là 53-93 lít. Hydrochlorothiazid gắn kết 68% với protein huyết tương và thể tích phân bố biểu kiến là 0,83-1,14 l/kg.

- Ở những mức liều đi từ 10 đến 600mg, tính chất dược động học của Irbesartan biểu thị tuyến tính theo liều. Ở mức liều uống cao hơn 600mg tính chất tuyến tính theo liều này thấp đi, cơ chế của hiện tượng này không rõ. Độ thanh thải của toàn cơ thể và độ thanh thải qua thận lần lượt là 157-176 và 3,0-3,5ml/phút. Thời gian bán hủy thải trừ cuối cùng là 11-15 giờ. Nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương đạt được sau 3 ngày kể từ sau khi bắt đầu dùng liều đầu tiên duy nhất. Tích lũy giới hạn của Irbesartan (20%) trong huyết tương khi dùng các liều lặp lại. Trong một nghiên cứu nồng độ Irbesartan trong huyết tương ở những bệnh nhân nữ có cao hơn một chút. Tuy nhiên, không có khác biệt về thời gian bán hủy và tỷ lệ tích lũy Irbesartan. Do đó không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân nữ. Diện tích dưới đường cong và Cmax của Irbesartan cũng đôi khi có cao hơn ở những người già (> 65 tuổi) so với những người trẻ tuổi (18-40 tuổi). Tuy nhiên thời gian bán hủy cuối cùng không bị ảnh hưởng rõ rệt do đó không cần thiết phải chỉnh liều ở người già. Thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương của hydrochlorothiazid là từ 5-15 giờ.

- Khi dùng Irbesartan có đánh dấu <sup>14</sup>C bằng đường uống, 80-85% hoạt tính phóng xạ lưu hành trong huyết tương là của Irbesartan không thay đổi. Irbesartan được chuyển hóa bởi gan qua glucurono kết hợp và oxyt hóa. Chất chuyển hóa lưu hành chính là Irbesartan glucurono kết hợp (gần 6%). Nghiên cứu In vitro cho thấy Irbesartan được oxyt hóa chủ yếu bởi Cytochrom P450 men CYP2C9, chuyển hóa qua đồng điều tố CYP3A4 không đáng kể. Irbesartan và chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua cả hai đường mật và thận. Sau khi uống Irbesartan có đánh dấu <sup>14</sup>C có khoảng 20% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và phần còn lại trong phân. Có dưới 2% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu là Irbesartan dạng không đổi. Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa nhưng nhanh chóng bị thải trừ bởi thận. Có ít nhất 61% liều uống vào được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Hydrochlorothiazid qua được nhau thai nhưng không vượt qua được hàng rào máu não và còn được bài tiết vào sữa mẹ.

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

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

#### **\* THẬN TRỌNG:**

- Bệnh nhân bị giảm thể tích máu- hạ huyết áp.

- Hẹp động mạch thận - tăng huyết áp do động mạch thận.

- Bệnh nhân suy thận và ghép thận, suy chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển.

- Bệnh nhân bị chứng hẹp van 2 lá hoặc hẹp van động mạch chủ, hoặc bị bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

- Trị liệu với thiazid có thể làm suy giảm sự dung nạp glucose. Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường cần điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc hạ đường huyết dùng đường uống. Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể lộ rõ trong thời gian trị liệu với thiazid.

- Chứng tăng axit uric máu có thể xuất hiện hoặc bệnh gút có thể trầm trọng hơn ở một số bệnh nhân dùng thiazid.
- Hydrochlorothiazid có thể gây thay đổi hoặc gây mất cân bằng điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết, nhiễm kiềm hạ clorua huyết), cần tiến hành theo dõi định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh ở những khoảng thời gian thích hợp.
- Hydrochlorothiazid có thể làm cho các kết quả thử nghiệm chống chất kích thích dương tính.
- Hydrochlorothiazid làm tăng bài tiết magnesium qua nước tiểu, đưa đến hạ magnesium máu.

**\* TƯƠNG TÁC THUỐC:**

- Tránh dùng đồng thời các thuốc trị tăng huyết áp khác: hiệu quả trị tăng huyết áp của Co-Dovel có thể tăng thêm khi dùng kèm với các thuốc trị tăng huyết áp khác.
  - Nên thận trọng khi dùng chung Lithium và Co-Dovel và theo dõi cẩn thận nồng độ lithium huyết thanh.
  - Tác động mất kali của hydrochlorothiazid được giảm thiểu do tác động giữ kali của irbesartan. Tuy nhiên, tác động này của hydrochlorothiazid trên kali huyết thanh có khả năng xảy ra khi dùng phối hợp các thuốc khác gây mất kali và hạ kali huyết (như thuốc lợi tiểu bài tiết kali niệu, thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolon, natri penicillin G, các dẫn chất của acid salicylic).
- Do thuốc có chứa hydrochlorothiazid nên tránh dùng chung với các chất sau : Cồn, các barbiturat, các narcotic; các thuốc trị đái tháo đường (các thuốc uống và insulin); các nhựa Cholestyramin và Colestipol resins; các corticosteroid, ACTH; các glycosid digitalis; các thuốc chống viêm không steroid; các amin tăng huyết áp (như noradrenalin); các thuốc giãn cơ vân không khử cực (như tubocurarin); thuốc trị bệnh gút; các muối canxi; các chất chẹn beta và diazoxid; các chất kháng tiết cholin (như atropin, beperiden); Amantadin; Cyclophosphamid, methotrexat.

**\* TÁC DỤNG PHỤ:**

- Nhẹ và thoáng qua: Nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, tiểu tiện bất thường.
- Hiếm gặp : suy nhược, tiêu chảy, khó tiêu, tăng kali máu, đau cơ, tim đập nhanh, bất thường chức năng gan, bao gồm cả viêm gan, và chức năng thận suy giảm bao gồm cả các trường hợp suy thận riêng biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ.
- Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

**\* QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:**

Không có thông tin cụ thể về điều trị khi sử dụng quá liều Co-Dovel. Bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ, và nên điều trị triệu chứng và nâng đỡ. Đề nghị xử trí bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt có thể được sử dụng trong điều trị quá liều. Các chất điện giải và creatinin huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa, nhanh chóng bù nước và điện giải.

**\* KHUYẾN CÁO:**

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng, nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của Bác sĩ.
- Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ.
- Để xa tầm tay trẻ em.

**\* BẢO QUẢN:** Dưới 30<sup>0</sup>C.

- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**\* TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG:** TCCS