

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim  
**DEMBELE**

Viên nén bao phim  
**DEMBELE-HCTZ**

Thuốc bán theo đơn  
Để xa tầm tay trẻ em  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc  
Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

### PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

#### 1. Thành phần

Mỗi viên nén bao phim **DEMBELE** chứa:

Valsartan ..... 80 mg  
Hydrochlorothiazid ..... 12,5 mg


Tá dược: Povidon, cellulose vi tinh thể, silicon dioxide, lactose, croscopovidon, magnesi stearat, HPMC, talc, titan dioxide, PEG, màu oxyd sắt đỏ, màu brown oxyd.

Mỗi viên nén bao phim **DEMBELE-HCTZ** chứa:

Valsartan ..... 160 mg  
Hydrochlorothiazid ..... 25 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể (M112), povidon, croscopovidon, magnesi stearat, silicon dioxide, HPMC E6, titan dioxide, talc, PEG 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu, màu ponceau 4R lake.

#### 2. Mô tả sản phẩm

**DEMBELE:** Viên nén dài, bao phim màu nâu đỏ, một mặt dập logo , mặt kia dập gach ngang.

**DEMBELE-HCTZ:** Viên nén dài, bao phim màu hồng, hai mặt trơn.

#### 3. Quy cách đóng gói

**DEMBELE** : Hộp 3 vi (Nhóm - Nhóm) x 10 viên.

**DEMBELE-HCTZ** : Hộp 3 vi (Nhóm - Nhóm) x 10 viên.

#### 4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

DEMBELE/ DEMBELE-HCTZ chứa hai thành phần hoạt chất chính là valsartan và hydrochlorothiazid. Cả hai hoạt chất này đều có tác dụng kiểm soát tình trạng tăng huyết áp.

- Valsartan, một thuốc thuộc nhóm đối kháng thụ thể angiotensin II, giúp kiểm soát huyết áp của bạn. Angiotensin II là một hợp chất có trong cơ thể bạn, có tác dụng gây co mạch máu, do đó làm huyết áp của bạn tăng lên.

Valsartan hoạt động bằng cách ngăn chặn tác dụng của angiotensin II. Từ đó, làm giãn mạch máu và hạ huyết áp.

- Hydrochlorothiazid, một thuốc lợi tiểu nhóm thiazid, có tác dụng tăng lượng nước tiểu làm hạ huyết áp.

Thuốc được dùng theo chỉ định của bác sỹ để điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân cần phối hợp thuốc, khi mà đơn trị liệu không hiệu quả. Thuốc không được dùng để khởi đầu điều trị.

#### 5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

##### Liều dùng:

Bác sỹ sẽ cho bạn biết bạn cần uống bao nhiêu viên. Tùy thuộc vào đáp ứng của bạn đối với điều trị, bác sỹ có thể cho bạn dùng liều cao hơn hoặc thấp hơn.

Liều thông thường là 1 viên/ ngày.

Tác dụng hạ huyết áp tối đa của DEMBELE/ DEMBELE-HCTZ có thể đạt được trong vòng 4 - 8 tuần sau liều khởi đầu.

##### Dùng thuốc cho đối tượng đặc biệt

Trẻ em: Không khuyến cáo sử dụng.

Bác sỹ sẽ chỉ định liều phù hợp cho bạn trong trường hợp bạn là người cao tuổi, bị suy gan, suy thận.

##### Cách dùng:

Bạn phải dùng thuốc đều đặn hàng ngày.

Không thay đổi liều dùng hoặc ngưng dùng thuốc khi không có ý kiến của bác sỹ.

Nên uống thuốc vào cùng một thời điểm trong ngày, thường là vào buổi sáng.

Bạn có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn.

Nuốt nguyên viên với một ly nước. Không được nhai, bẻ, nghiền, hòa tan viên trong nước trước khi uống.

#### 6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

- Mẫn cảm với valsartan, hydrochlorothiazid, các dẫn xuất sulfonamid khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Đang mang thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

- Bị bệnh gan nặng, phá hủy các ống mật nhỏ trong gan (xơ gan tắc mật) gây tích tụ mật trong gan (ứ mật).

- Bị bệnh thận nặng.

- Không thể đi tiểu.

- Đang điều trị bằng chày thận nhân tạo.

- Có mức kali hoặc natri trong máu thấp hơn bình thường hoặc calci trong máu của bạn cao hơn bình thường mặc dù đã được điều trị.

- Bị gút.

- Bị đái tháo đường hoặc suy thận và đang sử dụng thuốc hạ huyết áp có chứa aliskiren.

Không dùng thuốc nếu bạn gặp phải những trường hợp trên. Tham khảo ý kiến bác sỹ nếu bạn chưa chắc chắn.

#### 7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, DEMBELE/ DEMBELE-HCTZ có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Những dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu bạn gặp các phản ứng sau:

Các triệu chứng phù mạch (một loại phản ứng dị ứng) như:

- Sưng mắt, môi, lưỡi hoặc cổ họng.

- Khó thở hoặc khó nuốt.

- Nổi mề đay, ngứa.

##### Các tác dụng không mong muốn khác:

##### Tác dụng không mong muốn liên quan phối hợp valsartan/ hydrochlorothiazid

###### Ít gặp

Ho

Hạ huyết áp.

Chóng váng.

Mất nước (triệu chứng bao gồm khát, khô miệng và lưỡi, tiểu ít, nước tiểu sẫm màu, khô da).

Đau cơ.

Mệt mỏi.

Cảm giác châm chích, ngứa ran (dị cảm).

Rối loạn thị lực.

Ù tai.

###### Rất hiếm gặp

Chóng mặt.

Tiểu chảy.

Đau khớp.

###### Chưa rõ tần suất

Khô thro.

Lượng nước tiểu giảm nghiêm trọng.

Lượng natri trong máu thấp (đôi khi gây buồn nôn, mệt mỏi, lú lẫn, suy nhược, co giật).

Lượng kali trong máu thấp (đôi khi gây yếu cơ, co cứng cơ, nhịp tim bất thường).

Lượng tế bào bạch cầu trong máu thấp (với các triệu chứng như sốt, nhiễm trùng da, đau họng và loét miệng do nhiễm trùng, yếu ớt).

Lượng bilirubin trong máu tăng (nặng có thể gây vàng da và mắt).

Mức BUN và creatinin trong máu tăng (có thể là dấu hiệu của bất thường chức năng thận).

Mức acid uric trong máu tăng (nặng có thể gây khởi phát gút).

Hôn mê (ngất xỉu).

##### Tác dụng không mong muốn liên quan valsartan

###### Ít gặp

Cảm giác xoay vòng (chóng mặt).

###### Đau bụng.

###### Chưa rõ tần suất

Phát ban ngoài da kèm hoặc không kèm ngứa cùng một số dấu hiệu hoặc triệu chứng sau: Sốt, sưng khớp và đau khớp, đau cơ, sưng hạch bạch huyết và/ hoặc triệu chứng giống cúm (dấu hiệu của bệnh huyết thanh).

Phát ban, đốm tím đỏ, sốt, ngứa (dấu hiệu của viêm mạch máu).

Giảm số lượng tiểu cầu trong máu (đôi khi có chày máu hoặc bầm tím bất thường).

Tăng lượng kali trong máu (có thể gây co thắt cơ và nhịp tim bất thường).

Phản ứng dị ứng (với các triệu chứng như nổi mẩn, phát ban, ngứa, khó thở hoặc khó nuốt, chóng mặt).

Sưng phù, chủ yếu ở mắt và họng, phát ban, ngứa.

Tăng các chỉ số chức năng gan.

Giảm hemoglobin và tỷ lệ hồng cầu trong máu (có thể dẫn đến thiếu máu trong trường hợp nghiêm trọng).

Rộp da (dấu hiệu của viêm da bóng nước).

Suy thận.

##### Tác dụng không mong muốn liên quan hydrochlorothiazid

###### Rất thường gặp

Giảm mức calci trong máu.

Tăng lipid trong máu.

###### Thường gặp

Giảm mức natri trong máu.

Giảm mức magnesi trong máu.

Tăng mức acid uric trong máu.

Nổi mẩn ngứa và các dạng phát ban khác.

Chóng, ngất xỉu khi đứng lên.

Chán ăn, buồn nôn và nôn nhẹ.

Liệt dương.

###### Hiếm gặp

Sưng và phồng rộp da (nhạy cảm ánh sáng).

Tăng mức calci trong máu.

Tăng glucose trong máu, glucose nước tiểu và làm nặng thêm tình trạng đái tháo đường.

Táo bón, tiêu chảy, da dày hoặc ruột khó chịu, rối loạn chức năng gan (vàng da hoặc mắt).

Nhịp tim bất thường.

Nhức đầu, chóng mặt.

Cảm giác châm chích, ngứa ran (đị cảm).

Rối loạn giấc ngủ.

Tâm trạng chán nản (trầm cảm).

Giảm số lượng tiểu cầu trong máu (đôi khi kèm chảy máu hoặc bầm tím dưới da).

Suy giảm thị lực.

**Rất hiếm gặp**

Viêm mạch máu với các triệu chứng như phát ban, nốt tím đỏ trên da, sốt.

Nổi mẩn, ngứa, phát ban, khó thở hoặc khó nuốt, chóng mặt (phản ứng quá mẫn).

Bệnh ngoài da nặng gây nổi mẩn, đỏ da, phỏng rộp môi, mắt hoặc miệng, bong tróc da, sốt (hoạt tử biểu bì nhiễm độc).

Phát ban trên mặt kèm đau khớp, rối loạn về cơ, sốt (lupus ban đỏ ở da).

Đau nặng ở vùng bụng trên (viêm tụy), thiếu hoặc giảm số lượng các loại tế bào máu.

Khó thở kèm sốt, ho, thờ khò khè, nhiễm trùng phổi, khó thở (suy hô hấp bao gồm viêm phổi và phù phổi).

Sốt, đau họng, nhiễm trùng thường xuyên hơn (mắt bạch cầu hạt).

Da nhợt nhạt, mệt mỏi, khó thở, nước tiểu sẫm màu (thiếu máu tán huyết).

Sốt, đau họng, loét miệng do nhiễm trùng (giảm bạch cầu).

Lú lẫn, mệt mỏi, co giật và co thắt cơ, thờ nhanh (nhiễm kiềm hạ clor huyết).

**Chưa rõ**

Yếu ớt, bầm tím và nhiễm trùng thường xuyên hơn (thiếu máu bất sản).

Giảm nghiêm trọng lượng nước tiểu (dấu hiệu của rối loạn chức năng thận hoặc suy thận).

Giảm thị lực hoặc đau mắt do tăng áp lực trong mắt (có thể là dấu hiệu của glaucom góc đóng cấp).

Phát ban, đỏ da, phỏng rộp môi, mắt hoặc miệng, tróc da, sốt (có thể là dấu hiệu của hồng ban đa dạng).

Co thắt cơ.

Sốt.

Yếu ớt (suy nhược).

*Thuốc có thể có tác dụng không mong muốn khác, thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

## 8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

**Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:**

*Điều quá liều trị có thể bị ảnh hưởng nếu phối hợp valsartan/ hydrochlorothiazid được dùng đồng thời với một số thuốc, có thể cần chỉnh liều, thận trọng khi sử dụng hoặc một số trường hợp phải ngừng thuốc:*

Lithi (thuốc điều trị một số bệnh về tâm thần).

Thuốc làm tăng lượng kali trong máu của bạn. Bao gồm thực phẩm bổ sung có kali hoặc chế phẩm thay thế muối có kali, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và heparin.

Thuốc có thể làm giảm lượng natri trong máu của bạn như các thuốc lợi tiểu, corticosteroid (như prednisolon), một số thuốc nhuận tràng (như dầu thầu dầu), ACTH (hormon), carbenoxolon (điều trị loét miệng), amphotericin (chống nấm), penicillin G (kháng sinh), acid salicylic và dẫn chất.

Một số thuốc kháng sinh (nhóm rifamicin), thuốc chống thai ghép trong ghép cơ quan (cyclosporin) hoặc kháng retrovirus dùng trong điều trị nhiễm HIV/ AIDS (ritonavir). Những thuốc này có thể làm tăng tác dụng của DEMBELE/ DEMBELE-HCTZ.

Những thuốc có thể gây xoắn đỉnh (nhịp tim bất thường) như thuốc chống loạn nhịp (thuốc điều trị các vấn đề về tim) và một số thuốc chống loạn thần.

Thuốc làm giảm lượng natri trong máu của bạn như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần và thuốc điều trị đồng kinh.

Thuốc điều trị gút như allopurinol, probenecid, sulfipyrazon.

Liều pháp bổ sung calci và vitamin D.

Thuốc điều trị đái tháo đường (thuốc dùng đường uống như metformin hoặc insulin).

Các thuốc khác gây hạ huyết áp của bạn bao gồm methyldopa, các thuốc ức chế ACE (như enalapril, lisinopril...) hoặc aliskiren, hoặc các thuốc gây tăng huyết áp của bạn như noradrenalin hoặc adrenalin.

Digoxin hoặc các digitalis glycosid khác (thuốc điều trị các vấn đề về tim).

Các thuốc gây tăng lượng đường trong máu của bạn như diazoxid hoặc các thuốc chẹn beta.

Các thuốc để tế bào (điều trị ung thư), như methotrexat hoặc cyclophosphamid.

Thuốc giảm đau và thuốc điều trị viêm khớp như thuốc giảm đau kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2) và acid salicylic > 3 g.

Thuốc giãn cơ như tubocurarin.

Thuốc kháng cholinergic (thuốc điều trị các rối loạn như co thắt dạ dày - ruột, co thắt niệu đạo - bàng quang, hen phế quản, say tàu xe, co thắt cơ, bệnh Parkinson và hỗ trợ gây mê) như atropin hoặc biperiden.

Amantadin (một thuốc dùng để ngăn ngừa cúm và điều trị Parkinson).

Cholestyramin và colestipol (thuốc điều trị chứng mỡ máu cao).

Cyclosporin, một thuốc chống thải ghép trong ghép cơ quan.

Rượu, các thuốc gây ngủ hoặc gây mê (thuốc có tác dụng gây ngủ hoặc giảm đau dùng trong phẫu thuật).

Thuốc cản quang chứa iod, dùng trong xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.

**Sử dụng DEMBELE/ DEMBELE-HCTZ với thức ăn**

Bạn có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Tránh uống rượu trong khi dùng thuốc. Rượu có thể khiến cho huyết áp của bạn giảm xuống nhiều hơn và/ hoặc làm tăng nguy cơ bạn bị chóng mặt hoặc ngất xỉu.

## 9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn quên dùng một liều, dùng liều đó càng sớm càng tốt ngay khi bạn nhớ ra. Tuy nhiên, nếu sắp đến thời gian dùng liều tiếp theo, bỏ qua liều bạn đã quên và uống liều tiếp theo như bình thường. Không uống gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.

## 10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Ngừng sử dụng thuốc có thể làm bệnh của bạn nặng thêm. Không ngừng thuốc trừ khi bác sĩ bảo bạn ngừng.

Nếu bạn có câu hỏi gì thêm, hãy hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

## 11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đặt thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

## 12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sĩ và trung tâm y tế gần nhất. Khi dùng quá liều bạn có thể cảm thấy chóng mặt nặng và/ hoặc ngất.

## 13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Ngưng dùng thuốc, nằm xuống và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sĩ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

## 14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

**Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:**

Nếu bạn đang dùng thuốc có thể làm tăng lượng kali trong máu của bạn. Những thuốc này bao gồm thực phẩm bổ sung kali, chế phẩm thay thế muối chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng lượng kali trong máu của bạn heparin. Có thể cần phải kiểm tra định kỳ lượng kali trong máu của bạn.

Nếu bạn có mức kali trong máu thấp.

Bạn bị nôn hoặc tiêu chảy nặng.

Bạn đang dùng liều của các thuốc lợi tiểu.

Bạn bị bệnh tim nặng.

Bạn bị suy tim hoặc từng bị cơn đau tim. Tuần thủ hướng dẫn của bác sĩ khi dùng liều khởi đầu một cách cẩn thận. Bác sĩ cũng có thể kiểm tra chức năng thận của bạn.

Bạn bị hẹp động mạch thận.

Bạn được ghép thận gần đây.

Bạn bị cường aldosteron, bệnh này làm cho tuyến thượng thận của bạn tạo ra quá nhiều hormon aldosteron. Nếu bạn bị bệnh này, không khuyến cáo sử dụng valsartan/ hydrochlorothiazid.

Bạn bị bệnh gan hoặc thận.

Bạn bị sốt, phát ban và đau khớp, đây có thể là những dấu hiệu của lupus ban đỏ hệ thống (SLE, một bệnh tự miễn).

Bạn bị đái tháo đường, gút, tăng cholesterol hoặc chất béo trong máu của bạn.

Bạn từng bị sưng ở lưỡi hoặc mắt do phản ứng dị ứng gọi là phù mạch khi sử dụng các thuốc hạ huyết áp khác trong nhóm thuốc này (thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (ARB)) hoặc bị dị ứng hoặc hen phế quản, thông báo với bác sĩ. Nếu triệu chứng xảy ra khi bạn đang dùng DEMBELE/ DEMBELE-HCTZ, ngưng dùng thuốc ngay và không dùng lại nữa.

Bạn bị giảm thị lực hoặc đau mắt. Đây có thể là những triệu chứng của tăng áp lực trong mắt và có thể xảy ra trong vòng vài giờ đến 1 tuần sau khi uống valsartan/ hydrochlorothiazid. Điều này có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn nếu không được điều trị. Bạn có thể có nguy cơ gặp phải điều này cao hơn nếu bạn trước đó từng bị dị ứng với penicillin hoặc sulphonamid.

Thuốc có thể khiến da bạn tăng nhạy cảm với ánh sáng mặt trời.

Nếu bạn đang dùng bất kỳ thuốc nào sau đây để điều trị tăng huyết áp:

- Thuốc ức chế ACE (ví dụ như enalapril, lisinopril, ramipril), đặc biệt là nếu bạn bị bệnh thận do đái tháo đường.

- Aliskiren.

- Nếu bạn đang dùng thuốc ức chế ACE chung với một thuốc khác như thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid (như spironolacton, eplerenon) hoặc thuốc chẹn beta (như metoprolol).

Bác sĩ có thể kiểm tra định kỳ chức năng thận, huyết áp và lượng điện giải (như kali) trong máu của bạn.

**Cảnh báo liên quan đến tá dược**

DEMBELE/ DEMBELE-HCTZ có chứa lactose, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đã từng dùng cho biết không dung nạp với bất cứ loại đường nào.

DEMBELE-HCTZ có chứa polysorbate 80, màu ponceau 4R lake có thể gây dị ứng và đau đầu nếu có thể gây buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

**Trẻ em**

Không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em và trẻ vị thành niên (dưới 18 tuổi).

**Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú**

**Phụ nữ mang thai**

Ban phải thông báo cho bác sĩ biết nếu bạn mang thai (hoặc có thể có thai). Bác sĩ thường sẽ khuyên bạn ngừng dùng thuốc trước khi mang thai hoặc ngay khi bạn biết mình có thai và có thể khuyên bạn sử dụng một thuốc khác thay thế.

Không khuyến cáo dùng thuốc trong thời gian đầu thai kỳ và không được sử dụng nếu bạn mang thai từ 3 tháng trở lên vì có thể gây hại nghiêm trọng đến con của bạn nếu sử dụng sau tháng thứ 3 của thai kỳ.

**Thời kỳ cho con bú**

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang cho con bú hoặc sắp bắt đầu cho con bú. Không khuyến cáo dùng thuốc khi đang trong thời kỳ cho con bú và bác sĩ có thể chọn một thuốc khác cho bạn nếu bạn muốn cho con bú, đặc biệt nếu con của bạn là trẻ sơ sinh hoặc sinh non.

**Ảnh hưởng của thuốc đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Như những thuốc điều trị tăng huyết áp khác, DEMBELE/ DEMBELE-HCTZ có thể gây chóng mặt và có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung của bạn. Bạn cần biết chắc chắn ảnh hưởng của valsartan đối với mình trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

## 15. Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ?

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

## 16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

## PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

### 1. DƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm dược lý:** Đối kháng thụ thể angiotensin II và lợi tiểu, valsartan và lợi tiểu.

**Mã ATC:** C09DA03.

#### **Valsartan:**

Valsartan là một chất đối kháng thụ thể angiotensin II có hoạt tính mạnh và đặc hiệu dùng đường uống. Nó tác động một cách chọn lọc lên thụ thể AT<sub>1</sub> chịu trách nhiệm đối với các tác dụng đã biết của angiotensin II. Nồng độ của angiotensin II trong huyết tương tăng lên sau khi thụ thể AT<sub>1</sub> bị ức chế bằng valsartan có thể kích thích thụ thể AT<sub>2</sub> không bị ức chế, có tác dụng làm cân bằng với tác dụng của thụ thể AT<sub>1</sub>. Valsartan không cho thấy bất kỳ hoạt tính nào của chất chủ vận thụ thể AT<sub>1</sub> và có ái lực cao hơn nhiều (gấp khoảng 20.000 lần) đối với thụ thể AT<sub>1</sub> so với thụ thể AT<sub>2</sub>.

Valsartan không ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), còn được biết là kininase II chuyển angiotensin I thành angiotensin II và làm thoái biến bradykinin. Do không có tác dụng nào trên enzym chuyển angiotensin và không tăng tiềm lực của bradykinin hoặc chất P, chất đối kháng angiotensin II không gây ho. Valsartan không gắn kết hay ức chế các thụ thể hormon khác hay các kênh ion quan trọng trong điều hòa tim mạch. Điều trị valsartan ở bệnh nhân tăng huyết áp cho kết quả hạ áp tốt mà không ảnh hưởng đến nhịp tim.

#### **Hydrochlorothiazid:**

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và nước do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp. Đầu tiên do giảm thể tích dịch ngoại bào, theo thời gian tác dụng này mất do cơ chế bù. Sau đó, tác dụng hạ huyết áp là do sự giảm máu.

Sự kết hợp giữa valsartan và hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng hạ huyết áp so với khi dùng một thuốc đơn lẻ. Đồng thời tác dụng không mong muốn hạ kali huyết của hydrochlorothiazid được giảm do tác dụng tiết kiệm kali của valsartan.

### 2. 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 đồng thời với hydrochlorothiazid. Các tương tác được báo cáo không bị ảnh hưởng khi dùng phối hợp valsartan và hydrochlorothiazid do các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tác dụng điều trị hạ huyết áp rõ rệt, cao hơn so với khi chỉ dùng một trong hai hoạt chất hoặc giả dược.

#### **Valsartan:**

##### **Hấp thu:**

Valsartan hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng đường uống đạt khoảng 23%. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong khoảng 2 - 4 giờ sau khi dùng thuốc. Thứ an có ảnh hưởng bất lợi đến hấp thu của valsartan, làm giảm AUC khoảng 40% và giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 50%, nhưng nồng độ đỉnh huyết tương sau khi uống 8 giờ trong tư thế nằm cũng không cũng khác. Tuy vậy, AUC giảm không kèm theo giảm tác dụng lâm sàng có ý nghĩa, do đó có thể uống valsartan trong hoặc ngoài bữa ăn. AUC và nồng độ đỉnh trong huyết tương của valsartan tăng tuyến tính với liều trong khoảng liều được khuyến cáo trên lâm sàng.

##### **Phân bố:**

Valsartan liên kết mạnh với protein huyết tương (khoảng 94 - 97%), chủ yếu liên kết với albumin. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch valsartan khoảng 17 L, như vậy chứng tỏ không có sự phân bố quan trọng valsartan vào các mô.

##### **Chuyển hóa:**

Valsartan không được chuyển hóa đáng kể, chỉ có 20% liều tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa của valsartan là valeryl 4-hydroxy valsartan không có hoạt tính xác định được trong nước tiểu và phân. Hiện chưa xác định được chính xác các enzym tham gia chuyển hóa valsartan nhưng có thể valsartan không được chuyển hóa qua hệ enzym cytochrom P<sub>450</sub>.

##### **Thải trừ:**

Valsartan được thải trừ theo nhiều pha (t<sub>1/2</sub> alpha < 1 giờ, t<sub>1/2</sub> beta khoảng 9 giờ). Valsartan thải trừ chủ yếu qua đường mật vào phân (khoảng 83%) nhưng cũng qua thận vào nước tiểu (khoảng 13% liều), chủ yếu dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải valsartan huyết tương khoảng 2 L/ giờ và độ thanh thải thận 0,62 L/ giờ (khoảng 30% độ thanh thải toàn bộ). Thời gian bán thải của valsartan khoảng 6 giờ.

#### **Hydrochlorothiazid:**

##### **Hấp thu**

Sau khi uống, hydrochlorothiazid hấp thu tương đối nhanh (t<sub>max</sub> khoảng 2 giờ). Sự tăng AUC trung bình là tuyến tính và tỷ lệ với liều trong phạm vi điều trị. Sự ảnh hưởng của thức ăn, nếu có, có rất ít ý nghĩa lâm sàng. Sinh khả dụng tuyệt đối của hydrochlorothiazid là 70% sau khi uống. Sinh khả dụng của thuốc có thể giảm ở người suy tim hoặc bị phù.

##### **Phân bố**

Tỷ lệ hydrochlorothiazid liên kết protein huyết tương khoảng 60%, chủ yếu liên kết với albumin. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 0,8 L/ kg. Hydrochlorothiazid có thể đi qua nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi, bài tiết vào sữa nhưng không thể đi qua hàng rào máu não. Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu, nồng độ hydrochlorothiazid trong hồng cầu cao gấp khoảng 1,8 lần trong huyết tương.

##### **Chuyển hóa**

Hydrochlorothiazid không bị chuyển hóa, được thải trừ nhanh chóng qua thận.

##### **Thải trừ**

Hydrochlorothiazid được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid khoảng từ 6 - 15 giờ. Động học hydrochlorothiazid không đổi khi dùng liều lặp lại và thuốc tích lũy tối thiểu khi dùng liều 1 lần/ ngày. Trên 95% liều được hấp thu được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Thành thải qua thận bao gồm quá trình lọc thụ động và bài tiết tích cực vào ống thận.

#### **ĐỐI TƯƠNG ĐỐI BIỆT**

##### **Người cao tuổi**

Ở một số người, nồng độ valsartan máu hơi cao hơn người trẻ, nhưng không có ý nghĩa nào về mặt lâm sàng.

Một số thông tin cho thấy thành thải toàn thân của hydrochlorothiazid giảm ở cả người cao tuổi khỏe mạnh và bị tăng huyết áp so với người tình nguyện khỏe mạnh trẻ tuổi.

##### **Suy thận**

Ở liều khuyến cáo của phối hợp valsartan/ hydrochlorothiazid 160 mg/ 25 mg, không cần chỉnh liều cho bệnh nhân có Cl<sub>cr</sub> 30 - 70 mL/ phút.

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng phối hợp valsartan/ hydrochlorothiazid 160 mg/ 25 mg ở bệnh nhân suy thận nặng (Cl<sub>cr</sub> < 30 mL/ phút) và bệnh nhân thẩm tách máu. Valsartan gắn kết protein huyết tương mạnh và không bị loại bỏ khi thẩm tách máu, trong khi hydrochlorothiazid bị thẩm tách.

Ở bệnh nhân bị suy thận, nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC của hydrochlorothiazid tăng và tốc độ thải trừ qua thận giảm. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, đã có báo cáo AUC của hydrochlorothiazid tăng gấp 3 lần. Ở bệnh nhân suy thận nặng, AUC hydrochlorothiazid tăng gấp 8 lần đã được báo cáo. Chúng chỉ định dùng hydrochlorothiazid cho bệnh nhân suy thận nặng.

##### **Suy gan**

Một nghiên cứu được đóng học cho thấy AUC tăng gấp đôi ở người bị suy gan nhẹ tới vừa so với người khỏe mạnh.

Chưa có thông tin về việc sử dụng valsartan ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh gan gây ảnh hưởng không đáng kể đến dược động học của hydrochlorothiazid.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở người lớn.

DEMBELE/ DEMBELE-HCTZ là phối hợp liều cố định, được chỉ định cho bệnh nhân không thể kiểm soát đầy đủ huyết áp khi chỉ dùng valsartan hoặc hydrochlorothiazid.

### 4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

#### **Liều dùng:**

Liều khuyến cáo của valsartan/ hydrochlorothiazid 80 mg/ 12,5 mg và valsartan/ hydrochlorothiazid 160 mg/ 25 mg là 1 viên/ ngày. Khuyến cáo điều chỉnh liều theo từng thành phần. Trong mỗi trường hợp, nên điều chỉnh liều của từng thành phần riêng lẻ đến liều tiếp theo để giảm nguy cơ hạ huyết áp và khả năng gặp phải các tác dụng không mong muốn.

Khi thích hợp trên lâm sàng, có thể cân nhắc thay đổi trực tiếp từ đơn trị sang dạng phối hợp cố định cho những bệnh nhân có huyết áp không thể kiểm soát đầy đủ chỉ bằng valsartan hoặc hydrochlorothiazid, sau khi điều chỉnh liều khuyến cáo cho từng thành phần riêng lẻ.

Đáp ứng trên lâm sàng của viên kết hợp cần được đánh giá sau khi khởi đầu điều trị và nếu vẫn không kiểm soát được huyết áp, có thể tăng liều của một trong hai thành phần đến liều tối đa valsartan/ hydrochlorothiazid 320 mg/ 25 mg.

Tác dụng hạ huyết áp phát huy đáng kể trong vòng 2 tuần.

Ở hầu hết bệnh nhân, tác dụng tối đa đã được báo cáo trong vòng 4 tuần. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân có thể cần đến 4 - 8 tuần điều trị. Điều này cần được cân nhắc trong quá trình điều chỉnh liều.

#### **Đối tượng đặc biệt**

##### **Bệnh nhân suy thận**

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình (GFR ≥ 30 mL/ phút). Do trong thành phần có chứa hydrochlorothiazid, chống chỉ định dùng viên kết hợp cho bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 mL/ phút) và vô niệu. Chống chỉ định dùng phối hợp valsartan với aliskiren cho bệnh nhân suy thận (GFR < 60 mL/ phút/ 1,73 m<sup>2</sup>).

##### **Bệnh nhân đái tháo đường**

Chống chỉ định phối hợp valsartan với aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường.

##### **Bệnh nhân suy gan**

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ tới vừa không kèm ứ mật, liều valsartan không nên vượt quá 80 mg. Không cần chỉnh liều hydrochlorothiazid cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Do thành phần chứa valsartan, chống chỉ định dùng viên kết hợp cho bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật và ứ mật.

##### **Người cao tuổi**

Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi.

##### **Trẻ em**

Không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi vì chưa có đủ bằng chứng về an toàn và hiệu quả.

##### **Cách dùng:**

Uống thuốc với nước, uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Nuốt nguyên viên với một ly nước. Không được nhai, bẻ, nghiền, hòa tan viên trong nước trước khi uống.

### 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với valsartan, hydrochlorothiazid, các dẫn xuất sulfonamid khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai 6 tháng cuối.

Suy gan nặng, xơ gan ứ mật, tắc mật.

Suy thận nặng (Cl<sub>cr</sub> < 30 mL/ phút), vô niệu.

Ha kali huyết dễ dàng, hạ natri huyết, tăng calci huyết và tăng acid uric huyết có triệu chứng.

Phối hợp với các thuốc chứa aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 mL/ phút/ 1,73 m<sup>2</sup>).

### 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

#### **Thay đổi điện giải trong huyết thanh**

##### **Valsartan**

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với thực phẩm bổ sung có kali, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chế phẩm thay thế muối có kali hoặc các thuốc có thể làm tăng kali khác (như heparin ...). Nên theo dõi nồng độ kali khi thích hợp.

Một số bệnh nhân suy tim xuất hiện tăng kali huyết, tác dụng này thường nhẹ và thoáng qua, và thường xảy ra ở bệnh nhân đã bị suy thận từ trước. Có thể cần giám liều và/ hoặc ngừng valsartan.

##### **Hydrochlorothiazid**

Ha kali huyết đã được báo cáo khi điều trị với các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid. Khuyến cáo theo dõi định kỳ kali huyết thanh.

Điều trị với các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể gây hạ natri huyết và nhiễm kiềm hạ clor huyết. Các thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể làm tăng thải magensi qua nước tiểu gây hạ magensi huyết. Lợi tiểu thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và có thể làm tăng calci huyết thanh.

Với bất kỳ bệnh nhân nào được điều trị với thuốc lợi tiểu, cần kiểm tra định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh sau mỗi khoảng thời gian thích hợp.

##### **Bệnh nhân giảm natri và/ hoặc giảm thể tích tuần hoàn**

Bệnh nhân được điều trị với các thuốc lợi tiểu bao gồm hydrochlorothiazid, cần được theo dõi các dấu hiệu rối loạn nước và điện giải trên lâm sàng.

Những bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn và/ hoặc natri nặng, như ở bệnh nhân dùng lợi tiểu liều cao, hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra ở một số hiếm trường hợp sau khi khởi đầu điều trị với viên kết hợp valsartan/ hydrochlorothiazid. Cần điều chỉnh tình trạng giảm thể tích tuần hoàn và/ hoặc natri trước khi bắt đầu điều trị với viên kết hợp valsartan/ hydrochlorothiazid.

##### **Bệnh nhân suy tim mạn tính nặng và các bệnh trạng khác kích thích hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)**

Ở bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt tính của RAAS (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng), sử dụng thuốc ức chế ACE có thể gây thiếu niệu và/ hoặc tăng ứ huyết tiến triển và trong trường hợp hiếm là suy thận cấp và/ hoặc tử vong.

Nên đánh giá bệnh nhân suy tim hoặc suy nhồi máu cơ tim cùng với đánh giá chức năng thận. Sử dụng viên kết hợp ở bệnh nhân suy tim mạn tính nặng chưa được thiết lập. Vì thế, không thể loại trừ những nguy cơ này vì tác dụng ức chế RAAS, việc sử dụng viên kết hợp có thể liên quan đến sự suy giảm chức năng thận. Không nên dùng viên kết hợp ở những bệnh nhân này.

##### **Suy giảm chức năng thận**

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận có Cl<sub>cr</sub> ≥ 30 mL/ phút. Theo dõi định kỳ kali, creatinin và acid uric huyết thanh khi dùng dạng phối hợp valsartan/ hydrochlorothiazid cho bệnh nhân suy thận.

Chống chỉ định phối hợp các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) - bao gồm valsartan - hoặc các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) với aliskiren ở bệnh nhân suy thận (GFR < 60 mL/ phút/ 1,73 m<sup>2</sup>).

##### **Suy gan**

Thận trọng khi sử dụng valsartan/ hydrochlorothiazid cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình không kèm ứ mật. Thận trọng khi dùng các thiazid cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển vì những thay đổi nhỏ về cân bằng nước và điện giải cũng có thể dẫn đến hôn mê gan.

##### **Ghép thận**

Hiện chưa có kinh nghiệm về an toàn khi dùng valsartan/ hydrochlorothiazid cho bệnh nhân được ghép thận gần đây.

##### **Cường aldosteron nguyên phát**

Không nên dùng valsartan/ hydrochlorothiazid cho bệnh nhân cường aldosteron nguyên phát vì hệ renin-angiotensin ở những bệnh nhân này không hoạt động.

### **Hep động mạch chủ và van hai lá, cơ tim phì đại tắc nghẽn**

Như những thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng khi dùng valsartan cho bệnh nhân hep động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc cơ tim phì đại tắc nghẽn.

### **Tiền sử phù mạch**

Phù mạch, bao gồm phù thành quản và thành môn, gây tắc nghẽn đường thở và/ hoặc phù ở mắt, mũi, cổ họng, vòm hoặc lưỡi đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với valsartan; Một số bệnh nhân có tiền sử phù mạch khi dùng các thuốc khác bao gồm thuốc ức chế ACE. Nên ngưng valsartan/ hydrochlorothiazid ngay lập tức nếu xuất hiện phù mạch và không nên sử dụng lại valsartan/ hydrochlorothiazid.

### **Toàn thân**

Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân đã từng bị quá mẫn với các thuốc ARB khác.

Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazid thường xảy ra ở bệnh nhân bị dị ứng và hen phế quản.

### **Phong bế kép RAAS**

Có bằng chứng cho thấy việc phối hợp sử dụng thuốc ức chế ACE, ARB hoặc aliskiren tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết, và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Vì vậy không khuyến cáo phong bế kép RAAS bằng phối hợp thuốc ức chế ACE, thuốc ARB hoặc aliskiren.

Nên phối hợp điều trị phong bế kép là thật sự cần thiết, chỉ nên sử dụng dưới sự giám sát của chuyên gia và theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp của bệnh nhân thường xuyên.

### **Hạ huyết áp**

Nếu xảy ra hạ huyết áp quá mức, nên đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, truyền tinh mạch nước muối sinh lý nếu cần. Không chống chỉ định tiếp tục điều trị khi có đáp ứng hạ huyết áp thoáng qua, thường không gặp khó khăn khi tiếp tục điều trị một khi huyết áp đã ổn định.

### **Hep động mạch thận**

An toàn chưa được thiết lập ở bệnh nhân hep động mạch thận hai bên hoặc hep ở thận đơn độc.

Các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin có thể tăng ure huyết và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân hep động mạch thận một bên, vì vậy nên theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân dùng valsartan/ hydrochlorothiazid.

### **Tác dụng trên chuyển hóa và nội tiết**

Dùng thiazid có thể làm giảm sự dung nạp glucose. Có thể tiến hành điều chỉnh liều lượng thuốc điều trị đái tháo đường, kể cả insulin.

Dùng thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng cholesterol và triglycerid huyết thanh.

Hydrochlorothiazid có thể gây tăng acid uric máu do làm giảm thành tích acid uric hoặc có thể gây ra hoặc trầm trọng thêm tình trạng tăng acid uric máu và bệnh gút ở những bệnh nhân nhạy cảm. Tránh dùng valsartan/ hydrochlorothiazid cho bệnh nhân tăng acid uric máu.

Lợi tiểu thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và có thể làm tăng nhẹ nồng độ calci huyết thanh. Tăng calci huyết có thể là dấu hiệu của bệnh cường tuyến cận giáp tiềm ẩn. Do đó, nên ngưng thiazid trước khi tiến hành các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

### **Lupus ban đỏ hệ thống**

Đã có báo cáo lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, làm nặng thêm hoặc khởi phát lupus ban đỏ hệ thống.

### **Nhạy cảm ánh sáng**

Đã có báo cáo phản ứng nhạy cảm ánh sáng khi sử dụng lợi tiểu thiazid. Khuyến cáo ngưng điều trị nếu thấy có biểu hiện của phản ứng nhạy cảm ánh sáng. Trong trường hợp cần thiết phải kê đơn điều trị lại, khuyến cáo bệnh nhân báo về vùng da tiếp xúc ánh sáng mặt trời hoặc bức xạ UVA nhân tạo.

### **Cận thị cấp và glaucom góc đóng thứ phát**

Hydrochlorothiazid, một sulfonamid có thể gây phản ứng cơ địa, dẫn đến cận thị cấp thoáng qua và glaucom góc đóng thứ phát. Triệu chứng bao gồm cơn cấp nhìn mờ hoặc đau mắt, thông thường xảy ra trong vòng những giờ đầu đến những tuần đầu điều trị. Glaucom góc đóng cấp không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị cơ bản là ngưng dùng hydrochlorothiazid nhanh nhất có thể. Điều trị bằng thuốc hoặc phẫu thuật có thể cần cân nhắc nếu áp lực nội nhãn không thể kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ gây glaucom góc đóng cấp có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfamid hoặc penicillin.

### **Phụ nữ mang thai**

Không nên khởi đầu sử dụng các thuốc phong bế thụ thể angiotensin II (AIIARA) trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng các AIIARA là thật sự cần thiết, bệnh nhân có ý định mang thai nên được chuyển sang các biện pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn cho phụ nữ mang thai. Khi phát hiện mang thai, ngưng điều trị với các AIIARA ngay và bắt đầu sử dụng biện pháp điều trị thay thế thích hợp.

### **Trẻ em**

#### **Suy giảm chức năng thận**

Không khuyến cáo sử dụng valsartan cho trẻ em có độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút hoặc đang được thay thận nhân tạo do chưa có nghiên cứu sử dụng thuốc trên những đối tượng này. Không cần hiệu chỉnh liều cho trẻ em có độ thanh thải creatinin > 30 mL/phút. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận và kali huyết thanh khi điều trị với valsartan. Đặc biệt là dùng valsartan khi có sự hiện diện của những tình trạng khác (sốt, mất nước) để làm giảm chức năng thận.

#### **Suy giảm chức năng gan**

Giống với người lớn, chống chỉ định valsartan ở trẻ em bị suy gan nặng, xơ gan mật và ứ mật. Kinh nghiệm lâm sàng sử dụng valsartan cho trẻ em bị suy gan nhẹ đến vừa còn hạn chế. Không nên dùng liều quá 80 mg ở những bệnh nhân này.

#### **Cảnh báo liên quan đến tá dược**

DEMBELE/ DEMBELE-HCTZ có chứa lactose, bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

DEMBELE-HCTZ có chứa polysorbate 80, bao gồm 4R lake có thể gây dị ứng và đau đầu đau có thể gây buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

#### **Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú**

##### **Phụ nữ có thai**

Valsartan và các thuốc tác dụng trực tiếp trên RAAS nói chung khi sử dụng ở phụ nữ có thai trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây tổn hại cho thai nhi (suy giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm hóa cốt xương) và trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết), thậm chí có thể gây chết thai. Vì vậy, chống chỉ định sử dụng valsartan cho phụ nữ có thai trong giai đoạn ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ. Không khuyến cáo sử dụng valsartan trong ba tháng đầu của thai kỳ. Mặc dù các nghiên cứu dịch tễ học liên tục chứng minh được nguy cơ gây quái thai khi sử dụng thuốc trong ba tháng đầu của thai kỳ nhưng không thể loại trừ được hoàn toàn nguy cơ này. Khi phát hiện có thai, người bệnh đang điều trị bằng valsartan cần ngưng ngay thuốc và điều trị thay thế bằng thuốc khác. Nếu đã sử dụng valsartan trong một thời gian dài từ ba tháng giữa thai kỳ, cần siêu âm kiểm tra chức năng thận và chụp soạt của thai nhi. Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng valsartan trong thời kỳ mang thai cần được theo dõi chặt chẽ nguy cơ hạ huyết áp.

Thiazid đi qua hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu cuống rốn. Có nguy cơ gây vàng da cho thai nhi và trẻ sơ sinh, giảm tiêu cầu hoặc các phản ứng bất lợi khác như xảy ra trên người trưởng thành. Vì vậy không dùng thuốc nhóm này trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Vì vậy, không nên cho bệnh nhân dùng viên kết hợp trong 3 tháng đầu thai kỳ, chống chỉ định dùng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Kiểm soát hiệu quả tình trạng tăng huyết áp của bà mẹ trong suốt thời gian mang thai là việc làm quan trọng để tối ưu hiệu quả cho cả mẹ và thai nhi.

##### **Phụ nữ cho con bú**

Đủ liệu thực nghiệm trên chuột cho thấy valsartan được bài tiết vào sữa mẹ. Hiện chưa rõ liệu valsartan có được bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Do nguy cơ bất lợi trên trẻ bú mẹ, nên ngưng cho con bú trong thời gian điều trị bằng valsartan hoặc ngưng thuốc và điều trị thay thế bằng thuốc khác.

Thiazid ức chế sự tiết sữa, đồng thời đi vào sữa mẹ với lượng có thể gây hại cho đứa trẻ.

Vì vậy, không khuyến cáo dùng valsartan/ hydrochlorothiazid trong thời kỳ mang thai. Tốt hơn nên thay thế liệu pháp điều trị khác đã được chứng minh là an toàn khi dùng trong thời kỳ mang thai, đặc biệt là ở những trường hợp định cho trẻ sơ sinh và trẻ sinh non.

#### **Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, người đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác)**

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của valsartan/ hydrochlorothiazid đến khả năng lái xe và vận hành máy móc nhưng nên thận trọng vì thuốc có thể gây chóng mặt hoặc mệt mỏi.

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

### **Tương tác liên quan valsartan và hydrochlorothiazid**

#### **Không khuyến cáo dùng đồng thời**

##### **Lithi**

Đã có báo cáo về sự gia tăng tương nghịch nồng độ lithi trong huyết thanh và độc tính khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế ACE và thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid. Do thiếu thông tin về việc dùng đồng thời valsartan và lithi nên phối hợp này không được khuyến cáo. Nếu cần thiết phải phối hợp thì nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh.

##### **Cận thận trong khi dùng đồng thời**

###### **Các thuốc chống tăng huyết áp khác**

Valsartan/ hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng của các thuốc cũng có tác dụng chống tăng huyết áp khác (như guanethidin, methyldopa, thuốc giãn mạch, các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn beta, các thuốc chẹn kênh calci và các thuốc ức chế renin trực tiếp (DRIs)).

###### **Các amin tăng huyết áp (như noradrenalin, adrenalin)**

Thuốc có thể làm giảm đáp ứng với các amin tăng huyết áp. Ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này chưa chắc chắn và không đầy đủ để loại bỏ sử dụng chúng.

###### **Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và thuốc ức chế không chọn lọc**

NSAIDs có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của cả ARB và hydrochlorothiazid khi dùng đồng thời. Hơn nữa, sử dụng đồng thời valsartan/ hydrochlorothiazid và NSAIDs có thể làm tăng nguy cơ tổn thương thận và tăng kali huyết thanh. Vì thế bệnh nhân nên được theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị cũng như cần uống nước đầy đủ.

### **Tương tác liên quan valsartan**

#### **Phong bế kép RAAS bằng ARB, thuốc ức chế ACE hoặc aliskiren**

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy phong bế kép RAAS bằng ARB, thuốc ức chế ACE hoặc aliskiren gây tăng tần suất tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với sử dụng đơn độc một thuốc tác động lên RAAS.

#### **Không khuyến cáo phối hợp**

**Thuốc lợi tiểu tiêu tiểu kiềm kali, thực phẩm bổ sung có kali, chế phẩm thay thế muối có kali và các chất khác có thể gây tăng nồng độ kali**

Nếu các thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ kali được cân nhắc là cần thiết sử dụng phối hợp với valsartan, nên theo dõi nồng độ kali huyết thanh.

#### **Chất vận chuyển**

Thông tin *in vitro* cho thấy valsartan là cơ chất cho chất vận chuyển vào trong gan OATP1B1/ OATP1B3 và chất vận chuyển ra ngoài gan MRP2. Chưa rõ mối liên quan lâm sàng của phát hiện này. Sử dụng chung thuốc ức chế chất vận chuyển vào trong gan (như rifampin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra ngoài gan (như ritonavir) có thể tăng AUC toàn thân của valsartan. Cần có sự thận trọng thích hợp khi khởi đầu hoặc kết thúc phối hợp điều trị với những thuốc này.

#### **Không tương tác**

Trong nghiên cứu tương tác thuốc của valsartan, không có tương tác đáng kể trên lâm sàng này được thấy khi dùng valsartan với các thuốc sau: Cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlopipin, glibenclamid.

#### **Trẻ em**

Ở trẻ em và thanh thiếu niên, thường gặp bất thường tiềm ẩn về thận, nên thận trọng khi phối hợp valsartan với các thuốc khác ức chế RAAS vì có thể gây tăng kali huyết thanh. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận và kali huyết thanh.

### **Tương tác liên quan hydrochlorothiazid**

#### **Thận trọng khi dùng đồng thời**

**Thuốc ảnh hưởng nồng độ kali huyết:** Tác dụng hạ kali huyết của hydrochlorothiazid có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với các thuốc gây mất kali hoặc hạ kali huyết khác như thuốc lợi tiểu thài khác, corticosteroid, thuốc nhuận tràng, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G, acid salicylic và các dẫn xuất.

Nếu dùng thuốc này được chỉ định cùng với phối hợp valsartan/ hydrochlorothiazid, cần theo dõi nồng độ kali huyết tương cho bệnh nhân.

**Các thuốc có thể gây xoắn đĩnh:** Thiazid gây hạ kali huyết, thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc có thể gây xoắn đĩnh, cần theo dõi định kỳ kali huyết thanh:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia như quinidin, hydroquinidin, disopyramid.
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III như amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid.
- Một số thuốc chống loạn nhịp như thioridazin, clopromazin, methotrimeprazin, trifluoperazin, cyanemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, pimozid, haloperidol, droperidol.
- Những thuốc khác như bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparflaxacin, terfenadin, vincamin tiêm tĩnh mạch.

**Thuốc ảnh hưởng nồng độ natri huyết thanh:** Tác dụng hạ natri huyết của các thuốc lợi tiểu có thể tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc điều trị động kinh... Thận trọng khi dùng kéo dài những thuốc này.

**Các glycosid digitalis:** Hạ kali huyết và hạ magnez huyết do thiazid có thể làm tăng khả năng gặp phải các tác dụng không mong muốn như loạn nhịp tim do digitalis.

**Muối calci và vitamin D:** Sử dụng các thuốc lợi tiểu, bao gồm hydrochlorothiazid với vitamin D hoặc các muối calci có thể tăng nguy cơ tăng calci huyết. Dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazid với các muối calci có thể gây tăng calci huyết ở bệnh nhân có sẵn nguy cơ (như bệnh nhân cường tuyến cận giáp, các tình trạng bệnh lý ác tính hoặc qua trung gian vitamin D) làm tăng tái hấp thu calci ở ống thận.

**Thuốc điều trị đái tháo đường (thuốc uống và insulin):** Thiazid có thể làm thay đổi dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường, kể cả insulin. Cần thận trọng khi dùng đồng thời hydrochlorothiazid với metformin do nguy cơ nhiễm acid lactic gây ra bởi suy giảm chức năng thận có thể liên quan đến hydrochlorothiazid.

**Diazoxid, thuốc chẹn beta:** Dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, với các thuốc chẹn beta có thể làm tăng nguy cơ tăng đường huyết.

Lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể làm tăng tác dụng tăng đường huyết của diazoxid.

**Các thuốc trị gút (probenecid, sulfinpyrazon và allopurinol):** Có thể cần chỉnh liều các thuốc tăng tích acid uric qua thận vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh. Tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazon có thể cần thiết. Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể làm tăng nguy cơ quá mẫn với allopurinol.

**Các thuốc hạ cholinergic (như atropin, biperiden) và các thuốc khác có thể ảnh hưởng đến nhu động dạ dày:** Sinh khả dụng của các thuốc hạ cholinergic có thể tăng lên bởi các thuốc kháng cholinergic do làm giảm nhu động ruột và giảm tốc độ tháo rỗng dạ dày.

Ngược lại, các thuốc hỗ trợ nhu động dạ dày như cisaprid có thể làm giảm sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid.

**Amantadin:** Thiazid làm tăng nguy cơ gặp phải tác dụng không mong muốn của amantadin.

**Các nhựa trao đổi ion:** Các nhựa cholestyramin hoặc colestipol gắn với hydrochlorothiazid làm giảm hấp thu thuốc này trong ống tiêu hóa làm giảm lợi tức tới 85% và 43%. Nên dùng hydrochlorothiazid và nhựa trao đổi ion ở các thời điểm khác nhau, ví dụ dùng hydrochlorothiazid ít nhất trước hoặc sau khi dùng các thuốc trên 4 - 6 giờ.

**Các thuốc đặc tế bào:** Thiazid có thể gây giảm thanh thai, tăng tác dụng ức chế tùy xương của các thuốc độc tế bào (ví dụ: Cyclophosphamid, methotrexat).

**Thuốc giảm co vận động không phân cực (ví dụ tubocurarin):** Có thể làm tăng sự nhạy cảm với chất gây giãn cơ như dẫn xuất curare.

**Cyclosporin:** Dùng đồng thời với cyclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng ứ đọng máu và biến chứng gút.

*Rapun, barbinaut hoặc thuốc ngủ gây nghiện, thuốc an thần hoặc gây mê:* Tác dụng hạ huyết áp thể đứng của thiazid có thể nặng lên khi dùng đồng thời với các thuốc cũng có tác dụng hạ huyết áp (như các thuốc làm giảm hoạt tính giao cảm của hệ thần kinh trung ương hoặc thuốc có hoạt tính giãn mạch trực tiếp).

*Methyldopa:* Có báo cáo thiếu máu tán huyết ở những bệnh nhân dùng đồng thời methyldopa và hydrochlorothiazid.

*Thuốc cản quang chứa iod:* Trong trường hợp mất nước do lợi tiểu, có nguy cơ suy thận cấp xảy ra, đặc biệt là khi dùng các chế phẩm chứa iod ở liều cao. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ trước khi chỉ định.

*Baclofen, amifostin, thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc an thần kinh:* Tăng tác dụng điều trị tăng huyết áp và có thể gây hạ huyết áp.

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

*Thảo dược:* Cam thảo gây giữ nước, natri, tăng mất kali. Nếu dùng hydrochlorothiazid để chữa tăng huyết áp, nên tránh dùng cùng 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 hydrochlorothiazid cùng ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì có thể làm cho tình trạng của bệnh tăng huyết áp trở nên xấu hơn.

*Trẻ em:* Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc trên trẻ em.

## 8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

### Tác dụng không mong muốn liên quan phối hợp valsartan/ hydrochlorothiazid

*Ít gặp, 1/1.000 ≤ ADR < 1/100*

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Mất nước.

Thần kinh: Di cảm.

Mắt: Rối loạn thị lực.

Tai và mê lộ: Ò tai.

Mạch máu: Hạ huyết áp.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho.

Cơ - xương và mô liên kết: Đau cơ.

Toàn thân: Mệt mỏi.

*Rất hiếm gặp, ADR < 1/10.000*

Thần kinh: Chóng mặt.

Tiêu hóa: Tiêu chảy.

Cơ - xương và mô liên kết: Đau khớp.

*Chưa rõ tần suất*

Thần kinh: Hôn mê.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Phù phổi không do tim.

Thận - tiết niệu: Suy giảm chức năng thận.

Xét nghiệm: Tăng acid uric huyết, tăng bilirubin và creatinin huyết, hạ kali huyết, hạ natri huyết, tăng BUN, giảm bạch cầu trung tính.

### Tác dụng không mong muốn liên quan valsartan

*Ít gặp, 1/1.000 ≤ ADR < 1/100*

Tai và mê lộ: Chóng mặt.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho.

Tiêu hóa: Đau bụng.

Toàn thân: Mệt mỏi.

*Chưa rõ tần suất*

Máu và hệ bạch huyết: Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Miễn dịch: Quá mẫn/ ứ đọng bao gồm bệnh huyết thanh.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng kali huyết thanh, hạ natri huyết.

Mạch máu: Viêm mạch.

Gan mật: Các chỉ số chức năng gan cao bao gồm tăng bilirubin huyết thanh.

Da và các mô dưới da: Phù mạch, viêm da bóng nước, phát ban, ngứa.

### Tác dụng không mong muốn liên quan hydrochlorothiazid

Tác dụng không mong muốn khi dùng đơn trị các thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid:

*Rất thường gặp, ADR ≥ 1/10*

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ kali huyết, tăng lipid huyết (chủ yếu ở liều cao).

*Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10*

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ natri huyết, hạ magnesi huyết, tăng acid uric huyết.

Mạch máu: Hạ huyết áp tư thế.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn và nôn nhẹ.

Da và mô dưới da: Mấy da và các dạng phát ban khác.

Sinh sản và tuyến vú: Liệt dương.

*Hiếm gặp, 1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000*

Máu: Giảm tiểu cầu đôi khi kèm ban xuất huyết.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng calci huyết, tăng glucose huyết, glucose niệu và làm nặng thêm tình trạng đái tháo đường.

Tâm thần: Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ.

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, di cảm.

Mắt: Suy giảm thị lực.

Tim: Loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, táo bón, kích thích dạ dày.

Gan - mật: Viêm gan, vàng da ở mắt trong gan.

Da và mô dưới da: Nhảy cảm ánh sáng.

*Rất hiếm gặp, ADR < 1/10.000*

Máu: Giảm bạch cầu, giảm/ mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết, suy tủy xương.

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm kiềm hạ clor huyết.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở, bao gồm viêm thành phế nang và phù phổi.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Da và mô dưới da: Viêm mạch hoại tử và hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng giống lupus ban đỏ ở da, tái phát lupus ban đỏ ở da.

*Chưa rõ tần suất*

Máu: Thiếu máu bất sản.

Mắt: Glaucom góc đóng cấp.

Da và mô dưới da: Hồng ban đa dạng.

Cơ xương: Co cứng cơ.

Thận - tiết niệu: Rối loạn chức năng thận, suy thận cấp.

Toàn thân: Sốt, suy nhược.

*Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với điều trị tăng huyết áp, các ADR thường nhẹ, tự khỏi. Nếu phù mạch nặng gây cản trở đường hô hấp, cần dùng adrenalin, corticosteroid, kháng histamin...

Hạ huyết áp: Cần truyền dịch.

## 9. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

### Triệu chứng

Quá liều valsartan gây hạ huyết áp rõ rệt, có thể dẫn đến giảm mức độ ý thức, trụy tuần hoàn và/ hoặc sốc. Ngoài ra, các dấu hiệu và triệu chứng xảy ra do quá liều hydrochlorothiazid bao gồm buồn nôn, buồn ngủ, giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn điện giải kèm loạn nhịp tim và co cứng cơ.

### Xử trí

Cách xử trí phụ thuộc vào thời gian uống thuốc và loại và độ nặng của triệu chứng: Ổn định tuần hoàn là vấn đề quan trọng hàng đầu.

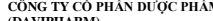
Nếu xảy ra hạ huyết áp, nên để bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nhanh chóng bù dịch và điện giải.

Valsartan khó bị loại bỏ bằng thẩm tách máu do khả năng gắn kết huyết tương mạnh trong khi thanh thải hydrochlorothiazid có thể đạt được bằng thẩm tách máu.

## 10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng quá liều chỉ định.

## 11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

### Sản xuất tại:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ

(DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

## 12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 29/03/2018