TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

R_X **THUỐC BÁN THEO ĐƠN**

Co-Dovel® 150 mg/12,5 mg

- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

THÀNH PHẦN:
Mỗi viên nén chứa:
- Irbesartan 150 mg
- Hydroclorothiazid 12,5 mg
- Tá dược: Tinh bột mì, Lactose, Microcrystallin cellulose PH101, Polyethylen glycol 6000, Povidon K90, Natri croscarmellose, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxid A200, Màu Sicovit red, Màu Sunset yellow E110.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén.
QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:
Hộp 1 vỉ x 14 viên, hộp 2 vỉ x 14 viên, hộp 10 vỉ x 14 viên.
DƯỢC LỰC HỌC:
Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II, kết hợp.
Mã ATC: C09D A04.
- Co-Dovel 150 mg/12,5 mg là kết hợp của một đối kháng thụ thể angiotensin-II, irbesartan và thuốc lợi tiểu họ thiazid là hydroclorothiazid. 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 đường uống có tác dụng đối kháng chọn lọc trên thụ thể angiotensin-II (phân nhóm At_1). Điều này sẽ giúp chẹn như mong muốn toàn bộ tác động của angiotensin-II qua trung gian thụ thể AT, bất kể nguồn gốc hoặc đường tổng hợp của angiotensin-II. Đối kháng chọn lọc thụ thể của angiotensin-II (AT_1) làm tăng renin huyết tương và nồng độ angiotensin-II, làm giảm nồng độ aldosteron 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 bradykinin thành các chất chuyển hóa bất hoạt. Irbesartan không cản phải chuyển thành các chất chuyển hóa để có tác động này.
- Hydroclorothiazid là một thuốc lợi tiểu họ thiazid. 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 natri và clo với số lượng gần tương đương nhau. Tác động của hydroclorothiazid 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 chẹn hệ thống renin-angiotensin-aldosteron của irbesartan mà có lẽ sẽ giúp khắc phục việc mất kali khi dùng kết hợp với hydroclorothiazid. Khi dùng hydroclorothiazid, 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 hydroclorothiazid 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 hydroclorothiazid 12,5 mg dùng một lần/ngày làm giảm hàng 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 hydroclorothiazid, việc kết hợp thêm irbesartan giúp làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương so với giả dược trung bình là 11,1 / 7,2 mmHg.
- Tác động làm hạ huyết áp của irbesartan khi kết hợp với hydroclorothiazid 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/hydroclorothiazid được duy trì suốt hơn 1 năm.
- Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị dài hạn với hydroclorothiazid làm giảm nguy cơ tử vong và thương tật do bệnh tim mạch.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:
Việc kết hợp irbesartan và hydroclorothiazid không làm ảnh hưởng lên dược động học của cả hai thuốc.
- Irbesartan và hydroclorothiazid là những thuốc dùng đường uống và không dò hỏi phải chuyển hóa để trở thành chất có hoạt tính. Khi dùng irbesartan/hydroclorothiazid bằng đường uống, khả dụng sinh học tuyệt đối bằng đường uống lần lượt là 60 - 80 % do irbesartan và 50 - 80 % do hydroclorothiazid. 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 hydroclorothiazid.
- 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. Hydroclorothiazid 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 600 mg, tính chất dược động học của irbesartan biểu thị tuyến tính theo liều. Ở mức liều uống cao hơn 600 mg tính chất tuyến tính theo liều này thập dần, 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 - 3,5 ml/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. Điện tích dưới đường cong và C_{max} của irbesartan cũng đều lớn 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 hydroclorothiazid là từ 5 - 15 giờ.
- Khi dùng irbesartan có đánh dấu ^{14}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 glucuronо kết hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa lưu hành chính là irbesartan glucurono kết hợp (gần 6 %). Nghiên cứu *in vitro* cho thấy irbesartan được oxy hóa chủ yếu bởi cytochrom P_{450} men CYP2C9, chuyển hóa qua đồng yếu 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 ^{14}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. Hydroclorothiazid 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. Hydroclorothiazid qua được nhau thai nhưng không vượt qua đường 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 máu, các thông số được ly của irbesartan không bị ảnh hưởng đáng kể. Irbesartan không bị thẩm phân loại trừ. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút, thời gian bán hủy thải trừ của hydroclorothiazid gia tăng đến 21 giờ.
- *Suy gan*: Ở những bệnh nhân bị xơ gan nhẹ đến trung bình, các thông số được ly của irbesartan không bị thay đổi đáng kể. Các nghiên cứu đã không được thực hiện ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

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 hydroclorothiazid.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:
Cách dùng: Dùng uống, có thể uống vào bữa ăn hoặc khi đói.
Liều dùng: Dùng 1 lần duy nhất trong ngày.
- *Người lớn:* Co-Dovel 150 mg/12,5 mg có thể được dùng cho những bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng bởi từng đơn chất hydroclorothiazid hoặc irbesartan.
- Điều chỉnh liều tùy thuộc vào từng thành phần riêng lẻ (irbesartan và hydroclorothiazid).
- Việc phối hợp Co-Dovel 150 mg/12,5 mg với một thuốc trị tăng huyết áp khác phải do chỉ định của bác sĩ.
- *Tiết giảm thể tích nội mạch:* Trước khi dùng Co-Dovel 150 mg/12,5 mg cần điều chỉnh việc giảm thể tích và/hoặc giảm natri nội mạch.
- *Bệnh nhân suy thận:* Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin của thận ≥ 30 ml/phút. Thuốc không được khuyên dùng cho bệnh nhân nếu độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.
- *Bệnh nhân suy gan:* Co-Dovel 150 mg/12,5 mg không được chỉ định dùng cho những bệnh nhân suy gan trầm trọng. Thiazid nên được dùng thận trọng đối với những bệnh nhân suy chức năng gan. Không cần phải chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ và trung bình.
- *Người già:* Không cần phải chỉnh liều Co-Dovel 150 mg/12,5 mg.
- *Trẻ em:* Tính hiệu quả và an toàn của Co-Dovel 150 mg/12,5 mg chưa được xác định ở trẻ em dưới 18 tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc với dẫn chất của sulfonamid (hydroclorothiazid là một dẫn chất của sulfonamid).
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Trẻ em dưới 18 tuổi (do chưa có dữ liệu hiệu quả và an toàn).
- Các chống chỉ định liên quan đến hydroclorothiazid:
  + Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
  + Hạ kali huyết trơ, tăng calci huyết.
  + Suy gan nặng, xơ gan tắc mật và ứ mật.
  + Bệnh gout, tăng acid uric huyết, chứng vô niệu, bệnh Addison, chứng tăng calci huyết.

THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:
- Bệnh nhân giảm thể tích - Hạ huyết áp: Co-Dovel 150 mg/12,5 mg hiếm khi gây hạ huyết áp triệu chứng ở bệnh nhân tăng huyết áp không có yếu tố nguy cơ khác của hạ huyết áp. Hạ huyết áp triệu chứng có thể sẽ xảy ra ở những bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc giảm natri do điều trị thuốc lợi tiểu mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Các tình trạng này phải được điều trị trước khi bắt đầu dùng Co-Dovel 150 mg/12,5 mg.
- Hẹp động mạch thận - Tăng huyết áp mạch máu thận: Tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận của một thận duy nhất được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc các chất đối kháng thụ thể angiotensin II. Các tác dụng này tuy không được ghi nhận với Co-Dovel 150 mg/12,5 mg, nên dự báo được tác dụng tương tự có thể sẽ xảy ra.
- Suy thận và ghép thận: Khi Co-Dovel 150 mg/12,5 mg được sử dụng ở những bệnh nhân suy thận, khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric huyết thanh. Không có kinh nghiệm liên quan đến việc dùng Co-Dovel 150 mg/12,5 mg ở bệnh nhân cấy ghép thận gần đây. Co-Dovel 150 mg/12,5 mg không nên được sử dụng ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Tăng urê huyết liên quan lợi tiểu thiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy thận. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút. Tuy nhiên, kết hợp liều cố định này nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận hẹp đến trung bình (độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút nhưng < 60 ml/phút).
- Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS): Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do đó, phong bế kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo. Nếu liệu pháp phong bế kép là hoàn toàn cần thiết, cần có sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp. Thuốc ức chế ACE và chẹn thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời ở những bệnh nhân có bệnh thận đái tháo đường.
- Suy gan: Nên sử dụng thận trọng thiazid ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì sự thay đổi nhỏ trong cân bằng nước và điện giải có thể thúc đẩy hôn mê gan. Không có kinh nghiệm lâm sàng với Co-Dovel 150 mg/12,5 mg ở bệnh nhân suy gan.
- Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, cơ tim phì đại tắc nghẽn: Như các thuốc giãn mạch khác, thận trọng đặc biệt được chỉ định ở những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.
- Cường aldosteron tiên phát: Bệnh nhân cường aldosteron tiên phát thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp tác động thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, không nên sử dụng Co-Dovel 150 mg/12,5 mg.
- Tác dụng nội tiết và chuyển hóa: Điều trị với thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Ở những bệnh nhân đái tháo đường, có thể cần điều chỉnh liều lượng insulin hoặc thuốc hạ đường huyết đường uống. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể biểu hiện trong khi điều trị với thiazid.
Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid liên quan với điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid, tuy nhiên ở liều 12,5 mg chứa trong Co-Dovel 150 mg/12,5 mg, tác dụng này là không có hoặc rất ít.
Tăng acid uric huyết có thể xảy ra hoặc bệnh gout có thể trầm trọng hơn ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thiazid.
- Mất cân bằng điện giải: Như bất kỳ bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, xác định định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện ở các khoảng thời gian thích hợp.
Thiazid bao gồm hydroclorothiazid, có thể gây ra sự mất cân bằng dịch hoặc chất điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết và nhiễm kiềm hạ clorua huyết). Dấu hiệu cảnh báo sự mất cân bằng dịch hoặc điện giải là khô miệng, khát nước, suy nhược, hôn mê, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mệt mỏi cơ bắp, hạ huyết áp, thiểu niệu, tim đập nhanh, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn.
Mặc dù hạ kali huyết có thể tiến triển khi sử dụng các thuốc lợi tiểu thiazid, điều trị đồng thời với irbesartan có thể làm giảm hạ kali huyết do lợi tiểu gây ra. Nguy cơ hạ kali huyết cao nhất là ở bệnh nhân xơ gan, bệnh nhân tăng bài niệu nhanh, bệnh nhân không bù đủ các chất điện giải và bệnh nhân được điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH. Ngược lại, do thành phần irbesartan của Co-Dovel 150 mg/12,5 mg, tăng kali huyết có thể xảy ra, đặc biệt là sự hiện diện của suy thận và/hoặc suy tim và bệnh đái tháo đường. Khuyến cáo theo dõi đầy đủ kali huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, bổ sung kali hoặc chế phẩm muối thay thế chứa kali nên được sử dụng thận trọng với Co-Dovel 150 mg/12,5 mg.
Không có bằng chứng cho thấy irbesartan sẽ làm giảm hoặc ngăn chặn hạ natri huyết gây ra bởi lợi tiểu. Tiểu hụt clorid thường nhẹ và thường không cần điều trị.
Thiazid có thể làm giảm thải trừ calci niệu và gây tăng nhẹ và liên tục calci huyết thanh mà không có các rối loạn của sự chuyển hóa calci. Tăng calci huyết đáng kể có thể là bằng chứng của cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng thiazid trước khi làm xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.
Thiazid có thể làm tăng sự bài tiết magnesi qua nước tiểu, có thể dẫn đến hạ magnesi huyết.
- Lithi: Kết hợp lithi và Co-Dovel 150 mg/12,5 mg không được khuyến cáo.
- Xét nghiệm chống doping: Thành phần hydroclorothiazid trong thuốc này có thể gây kết quả phân tích dương tính trong xét nghiệm chống doping.
- Chung: Ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào các hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (như bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ảnh hưởng đến hệ thống này liên quan với hạ huyết áp cấp, tăng ure huyết, thiểu niệu hoặc suy thận cấp hiếm gặp.
Như với bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.
Phản ứng quá mẫn với hydroclorothiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử như vậy.
Sử dụng các thuốc lợi tiểu thiazid làm trầm trọng hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo.
Các trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu thiazid. Nếu phản ứng nhạy cảm với ánh sáng xảy ra trong khi điều trị, nên ngừng điều trị. Nếu cần thiết phải uống lại thuốc lợi tiểu, khuyến cáo bảo vệ vùng cơ thể tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.
- Cận thị cấp và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính thứ phát: Thuốc sulfonamid hoặc các dẫn xuất sulfonamid có thể gây ra một phản ứng đặc ứng, dẫn đến cận thị tạm thời và tăng nhãn áp góc đóng cấp. Trong khi hydroclorothiazid là một sulfonamid, chỉ các trường hợp riêng lẻ của tăng nhãn áp góc đóng cấp đã được báo cáo cho đến nay với hydroclorothiazid. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần bắt đầu dùng thuốc. Nếu không điều trị tăng nhãn áp góc đóng cấp có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị chủ yếu là ngưng dùng thuốc càng nhanh càng tốt. Phương pháp điều trị y tế hoặc phẫu thuật ngay có thể cần được xem xét nếu nhãn áp vẫn không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ tiềm triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp có thể gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin.
- Lactose: Thuốc này có chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
- Thuốc có chứa màu Sunset yellow E110, có thể gây các phản ứng dị ứng.

Phụ nữ có thai và cho con bú:
Thông báo với bác sĩ khi có thai.
- Thiazid qua được hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu dây rốn. Nó có thể là nguyên nhân gây giảm sự tưới máu qua nhau thai, rối loạn chất điện giải thai nhi và có thể có các phản ứng khác như đã từng xuất hiện ở người trưởng thành. Trường hợp giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh hoặc thai nhi hoặc trẻ vàng da sơ sinh đã được báo cáo là do người mẹ điều trị với thiazid. Thuốc không được khuyến dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Bệnh nhân cần được chuyển hướng điều trị thích hợp trước khi dự định có thai.
- Trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ các thuốc tác động trực tiếp trên hệ thống renin-angiotensin-aldosteron có thể là nguyên nhân gây suy thận thai nhi hoặc trẻ sơ sinh, giảm sản sọ não thai nhi và ngay cả chết thai nhi, do đó nồng chỉ định dùng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Nếu phát hiện có thai trong thời gian điều trị, nên ngừng dùng thuốc càng sớm càng tốt, cần kiểm tra sọ não và chức năng thận bằng siêu âm kỹ, nếu do sợ ý đã điều trị thời gian dài.
Thời kỳ cho con bú: Do các tác dụng độc hại có khả năng xảy ra đối với trẻ bú sữa mẹ, chống chỉ định dùng thuốc trong thời gian cho con bú. Chưa rõ irbesartan có bài tiết qua sữa người không. Nó được bài tiết qua sữa chuột cống đang cho con bú. Thiazid xuất hiện trong sữa người và có thể hạn chế sự tiết sữa.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác):
Thận trọng dùng thuốc khi lái xe, vận hành máy móc hoặc người làm việc trên cao (cần chú ý là thỉnh thoảng chóng mặt hoặc mệt lả có thể xảy ra trong thời gian điều trị tăng huyết áp).

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:
- Thuốc chống tăng huyết áp khác: Tác dụng chống tăng huyết áp của Co-Dovel 150 mg/12,5 mg có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp khác. An toàn khi uống irbesartan và hydroclorothiazid (liều lên đến 300 mg irbesartan/25 mg hydroclorothiazid) với các thuốc chống tăng huyết áp khác gồm thuốc chẹn kênh calci và thuốc chẹn beta-adrenergic. Điều trị trước với thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến giảm thể tích máu và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với irbesartan hoặc irbesartan với thuốc lợi tiểu thiazid trừ khi giảm thể tích máu đã được điều trị trước đó.
- Các sản phẩm chứa aliskiren hoặc thuốc ức chế ACE: Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren bị các tác dụng không mong muốn với tần suất cao hơn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc chỉ sử dụng một thuốc tác động hệ renin-angiotensin-aldosteron.
- Điều chỉnh liều tùy thuộc vào từng thành phần riêng lẻ (irbesartan và hydroclorothiazid).
- Việc phối hợp Co-Dovel 150 mg/12,5 mg với một thuốc trị tăng huyết áp khác phải do chỉ định của bác sĩ.
- *Tiết giảm thể tích nội mạch:* Trước khi dùng Co-Dovel 150 mg/12,5 mg cần điều chỉnh việc giảm thể tích và/hoặc giảm natri nội mạch.
- *Bệnh nhân suy thận:* Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin của thận ≥ 30 ml/phút. Thuốc không được khuyến dùng cho bệnh nhân nếu độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.
- *Bệnh nhân suy gan:* Co-Dovel 150 mg/12,5 mg không được chỉ định dùng cho những bệnh nhân suy gan trầm trọng. Thiazid nên được dùng thận trọng đối với những bệnh nhân suy chức năng gan. Không cần phải chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ và trung bình.
- *Người già:* Không cần phải chỉnh liều Co-Dovel 150 mg/12,5 mg.
- *Trẻ em:* Tính hiệu quả và an toàn của Co-Dovel 150 mg/12,5 mg chưa được xác định ở trẻ em dưới 18 tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc với dẫn chất của sulfonamid (hydroclorothiazid là một dẫn chất của sulfonamid).
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Trẻ em dưới 18 tuổi (do chưa có dữ liệu hiệu quả và an toàn).
- Các chống chỉ định liên quan đến hydroclorothiazid:
  + Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
  + Hạ kali huyết trơ, tăng calci huyết.
  + Suy gan nặng, xơ gan tắc mật và ứ mật.
  + Bệnh gout, tăng acid uric huyết, chứng vô niệu, bệnh Addison, chứng tăng calci huyết.

THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:
- Bệnh nhân giảm thể tích - Hạ huyết áp: Co-Dovel 150 mg/12,5 mg hiếm khi gây hạ huyết áp triệu chứng ở bệnh nhân tăng huyết áp không có yếu tố nguy cơ khác của hạ huyết áp. Hạ huyết áp triệu chứng có thể sẽ xảy ra ở những bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc giảm natri do điều trị thuốc lợi tiểu mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Các tình trạng này phải được điều trị trước khi bắt đầu dùng Co-Dovel 150 mg/12,5 mg.
- Hẹp động mạch thận - Tăng huyết áp mạch máu thận: Tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận của một thận duy nhất được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc các chất đối kháng thụ thể angiotensin II. Các tác dụng này tuy không được ghi nhận với Co-Dovel 150 mg/12,5 mg, nên dự báo được tác dụng tương tự có thể sẽ xảy ra.
- Suy thận và ghép thận: Khi Co-Dovel 150 mg/12,5 mg được sử dụng ở những bệnh nhân suy thận, khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric huyết thanh. Không có kinh nghiệm liên quan đến việc dùng Co-Dovel 150 mg/12,5 mg ở bệnh nhân cấy ghép thận gần đây. Co-Dovel 150 mg/12,5 mg không nên được sử dụng ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Tăng urê huyết liên quan lợi tiểu thiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy thận. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút. Tuy nhiên, kết hợp liều cố định này nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận hẹp đến trung bình (độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút nhưng < 60 ml/phút).
- Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS): Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do đó, phong bế kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo. Nếu liệu pháp phong bế kép là hoàn toàn cần thiết, cần có sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp. Thuốc ức chế ACE và chẹn thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời ở những bệnh nhân có bệnh thận đái tháo đường.
- Suy gan: Nên sử dụng thận trọng thiazid ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì sự thay đổi nhỏ trong cân bằng nước và điện giải có thể thúc đẩy hôn mê gan. Không có kinh nghiệm lâm sàng với Co-Dovel 150 mg/12,5 mg ở bệnh nhân suy gan.
- Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, cơ tim phì đại tắc nghẽn: Như các thuốc giãn mạch khác, thận trọng đặc biệt được chỉ định ở những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.
- Cường aldosteron tiên phát: Bệnh nhân cường aldosteron tiên phát thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp tác động thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, không nên sử dụng Co-Dovel 150 mg/12,5 mg.
- Tác dụng nội tiết và chuyển hóa: Điều trị với thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Ở những bệnh nhân đái tháo đường, có thể cần điều chỉnh liều lượng insulin hoặc thuốc hạ đường huyết đường uống. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể biểu hiện trong khi điều trị với thiazid.
Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid liên quan với điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid, tuy nhiên ở liều 12,5 mg chứa trong Co-Dovel 150 mg/12,5 mg, tác dụng này là không có hoặc rất ít.
Tăng acid uric huyết có thể xảy ra hoặc bệnh gout có thể trầm trọng hơn ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thiazid.
- Mất cân bằng điện giải: Như bất kỳ bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, xác định định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện ở các khoảng thời gian thích hợp.
Thiazid bao gồm hydroclorothiazid, có thể gây ra sự mất cân bằng dịch hoặc chất điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết và nhiễm kiềm hạ clorua huyết). Dấu hiệu cảnh báo sự mất cân bằng dịch hoặc điện giải là khô miệng, khát nước, suy nhược, hôn mê, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mệt mỏi cơ bắp, hạ huyết áp, thiểu niệu, tim đập nhanh, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn.
Mặc dù hạ kali huyết có thể tiến triển khi sử dụng các thuốc lợi tiểu thiazid, điều trị đồng thời với irbesartan có thể làm giảm hạ kali huyết do lợi tiểu gây ra. Nguy cơ hạ kali huyết cao nhất là ở bệnh nhân xơ gan, bệnh nhân tăng bài niệu nhanh, bệnh nhân không bù đủ các chất điện giải và bệnh nhân được điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH. Ngược lại, do thành phần irbesartan của Co-Dovel 150 mg/12,5 mg, tăng kali huyết có thể xảy ra, đặc biệt là sự hiện diện của suy thận và/hoặc suy tim và bệnh đái tháo đường. Khuyến cáo theo dõi đầy đủ kali huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, bổ sung kali hoặc chế phẩm muối thay thế chứa kali nên được sử dụng thận trọng với Co-Dovel 150 mg/12,5 mg.
Không có bằng chứng cho thấy irbesartan sẽ làm giảm hoặc ngăn chặn hạ natri huyết gây ra bởi lợi tiểu. Tiểu hụt clorid thường nhẹ và thường không cần điều trị.
Thiazid có thể làm giảm thải trừ calci niệu và gây tăng nhẹ và liên tục calci huyết thanh mà không có các rối loạn của sự chuyển hóa calci. Tăng calci huyết đáng kể có thể là bằng chứng của cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng thiazid trước khi làm xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.
Thiazid có thể làm tăng sự bài tiết magnesi qua nước tiểu, có thể dẫn đến hạ magnesi huyết.
- Lithi: Kết hợp lithi và Co-Dovel 150 mg/12,5 mg không được khuyến cáo.
- Xét nghiệm chống doping: Thành phần hydroclorothiazid trong thuốc này có thể gây kết quả phân tích dương tính trong xét nghiệm chống doping.
- Chung: Ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào các hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (như bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ảnh hưởng đến hệ thống này liên quan với hạ huyết áp cấp, tăng ure huyết, thiểu niệu hoặc suy thận cấp hiếm gặp.
Như với bất kỳ