

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

Rx

AGILOSART®-H 50/12,5

Thuốc bán theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề 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

Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng ghi trên nhãn

Thành phần: Công thức cho 1 viên:

Losartan kali.....	50mg
Hydrochlorothiazid	12,5mg
Tá dược vđ.....	1 viên
(L-HPC, Natri lauryl sufat, Natri starch glycolat, Docusat natri, DC. Lactose, Microcrystallin cellulose 112, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Titan dioxid, Talc, Polyethylen glycol 6000, Polysorbat 80, Oxid sắt đỏ).	

Mô tả sản phẩm: Viên nén dài, bao phim màu hồng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang, kích thước 5,5 x 10,5mm.

Quy cách đóng gói: Hộp 3, 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Thuốc dùng cho bệnh gì:

Agilosart-H 50/12,5 là thuốc phối hợp losartan và hydrochlorothiazid để điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn, đặc biệt các trường hợp không kiểm soát được huyết áp bằng liệu pháp dùng một thuốc.

Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng:

Uống thuốc đúng như bác sĩ đã hướng dẫn.

Uống thuốc 1 lần mỗi ngày với một ly nước, để dễ nhớ nên uống thuốc vào cùng một thời điểm trong ngày, có thể uống thuốc trước, trong hay sau bữa ăn.

Liều dùng:

Người lớn:

Liều khởi đầu và liều duy trì: Uống 1 viên một lần duy nhất trong ngày.

Nếu cần, bác sĩ có thể điều chỉnh liều của bạn đến liều tối đa mỗi ngày uống một lần duy nhất 2 viên losartan 50mg/hydrochlorothiazid 12,5mg.

Khi nào không nên dùng thuốc này:

- Mẫn cảm với losartan, với các thiazid và các dẫn chất sulphonamid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.
- Hạ kali máu, tăng calci huyết.
- Người suy gan nặng.
- Người suy thận có creatinin máu $\geq 250\text{mmol/lit}$ hoặc kali huyết $\geq 5\text{mmol/lit}$ hoặc hệ số thanh thải creatinin $\leq 30\text{mmol/lit/phút}$.
- Người vô niệu.
- Bệnh nhân đái tháo đường đang dùng aliskiren để giảm huyết áp.

Tác dụng không mong muốn (ADR):

Trong thời gian uống thuốc này bạn có thể gặp các tác dụng không mong muốn sau:

Do losartan:

Phần lớn các tác dụng không mong muốn do losartan đều nhẹ và mất dần với thời gian.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, đau ngực.

Thần kinh trung ương: Mất ngủ, choáng váng, mệt mỏi.

Nội tiết-chuyển hóa: Tăng kali huyết, hạ glucose máu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, khó tiêu.

Huyết học: Hạ nhẹ hemoglobin và hematocrit.

Thần kinh cơ - xương: Đau lưng, đau chân, đau cơ.

Thận: Hạ acid uric huyết (khi dùng liều cao), nhiễm trùng đường niệu.

Hô hấp: Ho (ít hơn khi dùng các chất ức chế ACE), sung huyết mũi, viêm xoang.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thể đứng, đau ngực, block A-V độ II, trống ngực, nhịp chậm xoang, nhịp tim nhanh, phù mắt, đỏ mắt.

Thần kinh trung ương: Lo âu, mất điều hòa, lú lẫn, trầm cảm, đau nửa đầu, đau đầu, rối loạn giấc ngủ, sốt, chóng mặt.

Da: Rụng tóc, viêm da, da khô, ban đỏ, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, mề đay, vết bầm, ngoại ban.

Nội tiết-chuyển hóa: Bệnh gút.

Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón, đầy hơi, nôn, mất vị giác, viêm dạ dày.

ngu, sốt, sưng mắt.
Da: Rụng tóc, viêm da, da khô, ban đỏ, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, mày đay, vết bầm, ngoại ban.
Nội tiết-chuyển hóa: Bệnh gút.
Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón, đầy hơi, nôn, mất vị giác, viêm dạ dày.
Sinh dục-tiết niệu: Bất lực, giảm tinh dịch, tiểu nhiều, tiểu đêm.
Gan: Tăng nhẹ các thử nghiệm về chức năng gan và tăng nhẹ bilirubin.
Thần kinh cơ-xương: Dị cảm, run, đau xương, yếu cơ, phù khớp, đau cơ.
Mắt: Nhìn mờ, viêm kết mạc, giảm thị lực, nóng rát và nhức mắt.
Tai: Ò tai.
Thận: Nhiễm khuẩn đường niệu, tăng nhẹ creatinin hoặc urê.
Hô hấp: Khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, sung huyết đường thở, khó chịu ở họng.
Các tác dụng khác: Toát mồ hôi.

Do hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid có thể gây mất kali quá mức. Tác dụng này phụ thuộc liều và có thể giảm khi dùng liều thấp (12,5mg/ngày), liều tốt nhất điều trị tăng huyết áp, đồng thời giảm thiểu các phản ứng có hại. Thuốc lợi tiểu cũng thường gây ra giảm natri huyết.

Thường gặp, ADR > 1/100

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

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

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

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, loạn nhịp tim.

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

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

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

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.

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

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

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

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

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

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

Mắt: Mờ mắt.

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

Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này:

Hãy báo cho bác sĩ về tất cả các loại thuốc bạn đã hoặc đang dùng, bao gồm cả thuốc kê đơn và thuốc không kê đơn, các vitamin, thuốc từ dược liệu hoặc thực phẩm chức năng do Agilosart-H 50/12,5 có thể ảnh hưởng đến tác dụng của các loại thuốc khác, và các loại thuốc khác có thể ảnh hưởng đến tác dụng của Agilosart-H 50/12,5. Đặc biệt báo cho bác sĩ nếu bạn đang dùng:

Aliskiren.

Lithi.

Các loại thuốc khác dùng để điều trị bệnh cao huyết áp hoặc bệnh tim.

Thuốc lợi tiểu.

Aspirin hoặc các thuốc kháng viêm không steroid khác (NSAID).

Thuốc bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali.

Thuốc dùng để điều trị bệnh đái tháo đường, kể cả insulin.

Barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện.

Thuốc steroid hoặc Adrenocorticotrophic hormon (ACTH).

Thuốc chống đông máu.

Nhựa cholestyramin hoặc colestipol.

Danh sách này không đầy đủ các loại thuốc khác có thể tương tác với losartan và hydrochlorothiazid. Hãy cho bác sĩ của bạn biết về tất cả các loại thuốc bạn đang sử dụng. Đừng dùng một thuốc mới mà không nói với bác sĩ của bạn.

Các thảo dược: Tránh dùng chung với các thảo dược như cam thảo, đương quy, ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì ảnh hưởng đến tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazid.

Tránh uống rượu hoặc các thức uống có chứa rượu trong thời gian bạn đang uống Agilosart-H 50/12,5.

Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc:

Uống liều bị quên ngay lúc nhớ ra. Nếu liều đó gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều bị quên và tiếp tục uống thuốc theo đúng thời gian qui định. Không dùng 2 liều cùng lúc. Không tự ý thay đổi liều hoặc ngưng thuốc.

Cần bảo quản thuốc này như thế nào:

Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều:

Biểu hiện quá liều do losartan: Biểu hiện về quá liều có thể hay gặp nhất có lẽ là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh đối giao cảm (dây thần kinh phế vị).

Biểu hiện quá liều do hydrochlorothiazid: Biểu hiện chủ yếu là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều thường gặp nhất là buồn nôn và buồn ngủ.

kính phê ví).
Biểu hiện quá liều do hydroclorothiazid: Biểu hiện chủ yếu là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều thường gặp nhất là buồn nôn và buồn ngủ. Nếu đang dùng digitalis, giảm kali huyết làm tăng loạn nhịp tim.

Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo:

Gọi cho bác sỹ của bạn hoặc đến ngay cơ sở y tế gần nhất.

Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này:

Các tình trạng cần thận trọng:

Trước khi uống thuốc này, bạn nên nói với bác sỹ nếu bạn có hoặc đã từng có bất kỳ tình trạng nào dưới đây:

Đang có thai hoặc dự định có thai hoặc đang cho con bú.

Có bất thường về chất điện giải trong máu; thiếu nước, thiếu muối do dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn ít muối, tiêu chảy, ói mửa, hoặc chạy thận nhân tạo.

Có vấn đề về gan.

Có vấn đề về thận.

Có vấn đề về mắt.

Có bệnh hen suyễn hoặc tiền sử bệnh hen.

Có bệnh đái tháo đường.

Có bệnh gút.

Có bất kỳ bệnh nào khác.

Không dung nạp đường lactose hoặc một số loại đường khác (vì thành phần tá dược của thuốc này có lactose có thể gây bất lợi cho bạn).

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

Nói chuyện với bác sỹ trước khi dùng thuốc này nếu bạn đang mang thai, dự định có thai hoặc đang cho con bú vì thuốc ảnh hưởng đến thai nhi và trẻ bú mẹ.

Tác động của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Cũng như đối với các thuốc chống tăng huyết áp khác, nên thận trọng nếu dùng thuốc khi đang lái xe hoặc vận hành máy móc do thuốc có thể gây đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều.

Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ:

Đang sử dụng loại thuốc khác, bao gồm cả thuốc kê đơn và không kê đơn, thuốc từ dược liệu hoặc thực phẩm chức năng.

Phụ nữ dự định có thai, đang có thai hoặc cho con bú.

Người cao tuổi.

Người có bệnh về thận.

Người có bệnh về gan.

Người có bệnh đái tháo đường.

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

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

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

Các đặc tính dược lực học, dược động học:

Các đặc tính dược lực học:

Agilosart-H 50/12,5 có thành phần gồm hai hoạt chất losartan và hydrochlorothiazid được sử dụng cùng với nhau ở dạng phối hợp liều uống một lần mỗi ngày để kiểm soát cao huyết áp. Tác dụng này được cho là kết quả của các tác dụng hỗ trợ lẫn nhau của cả hai thành phần giúp thuốc có tác dụng hiệp đồng trong hạ huyết áp, làm giảm huyết áp tốt hơn khi sử dụng từng thành phần riêng rẽ.

Losartan là chất đối kháng đặc hiệu và chọn lọc trên thụ thể angiotensin II trong khi hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu nhóm thiazid. Cả hai thuốc có tác động hiệp lực trên huyết áp. Hiệu quả điều trị cao huyết áp thường cao hơn khi kết hợp một liều nhỏ thuốc lợi tiểu thiazid như hydrochlorothiazid với chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

Hơn thế nữa, do tác dụng lợi tiểu, hydrochlorothiazid làm tăng hoạt tính renin huyết tương, làm tăng sự tiết aldosteron, giảm kali huyết thanh, và tăng mức angiotensin II. Sử dụng losartan sẽ ngăn chặn tất cả các tác dụng sinh lý của angiotensin II và thông qua ức chế aldosteron có thể có xu hướng làm giảm bớt sự mất kali liên quan đến thuốc lợi tiểu này.

Như vậy việc sử dụng kết hợp losartan và hydrochlorothiazid làm tăng hiệu lực chống cao huyết áp của thuốc, tác dụng này được duy trì trong thời gian 24 giờ nên chỉ cần uống thuốc 1 lần/ngày.

Losartan:

Losartan là chất đầu tiên của nhóm thuốc chống tăng huyết áp mới, đó là một chất đối kháng thụ thể (typ AT₁) angiotensin II.

Angiotensin II, tạo thành từ angiotensin I trong phản ứng do enzym chuyển angiotensin (ACE) xúc tác, là một chất co mạch mạnh; đó là hormon kích hoạt mạch chủ yếu của hệ thống renin - angiotensin, và là một thành phần quan trọng trong sinh lý bệnh học của tăng huyết áp. Angiotensin II cũng kích thích vỏ tuyến thượng thận tiết aldosteron.

Losartan và chất chuyển hóa chính có hoạt tính chặn tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách ngăn cản có chọn lọc angiotensin II, không cho gắn vào thụ thể AT₁, có trong nhiều mô (ví dụ cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận). Cả losartan và chất chuyển hóa chính có hoạt tính đều không biểu lộ tác dụng chủ vận cục bộ ở thụ thể AT₁, và đều có ái lực với thụ thể AT₁ lớn hơn nhiều (khoảng 1000 lần) so với thụ thể AT₂. Losartan là một chất ức chế cạnh tranh, thuận nghịch của thụ thể AT₁. Chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc mạnh hơn từ 10 đến 40 lần so với losartan, tính theo trọng lượng và là một chất ức chế không cạnh tranh, thuận nghịch của thụ thể AT₁. Các chất đối kháng angiotensin II cũng có các tác dụng huyết động học như các chất ức chế ACE, nhưng không có tác dụng không mong muốn phổ biến của các chất ức chế ACE là ho khan.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid là một thuốc thuộc nhóm thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và nước kèm theo do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng đặc biệt là kali và magesi, còn calci thì giảm. Hydrochlorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat nhưng tác dụng này thường yếu so với tác dụng bài tiết Cl⁻ và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể cũng làm giảm tốc độ lọc của cầu thận. Các thiazid có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.

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

Các đặc tính dược động học:

Losartan:

- Sau khi uống, losartan hấp thu tốt và chuyển hóa bước đầu nhiều qua gan nhờ các enzym cytochrom P₄₅₀ (CYP2C9 và CYP3A4). Khả dụng sinh học của losartan xấp xỉ 33%. Khoảng 14% liều losartan uống chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính, chất này đảm nhiệm phần lớn tính đối kháng thụ thể angiotensin II. Thời gian bán thải của losartan khoảng 2 giờ, và của chất chuyển hóa khoảng 6 - 9 giờ. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan đạt trong vòng 1 giờ, và của chất chuyển hóa có hoạt tính trong vòng 3 - 4 giờ.

- Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều liên kết nhiều với protein huyết tương (> 98%), chủ yếu là albumin và chúng không qua hàng rào máu-não. Thể tích phân bố của losartan khoảng 34 lít và của chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 12 lít. Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của losartan là khoảng 600ml/phút và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 50ml/phút; độ thanh thải của chúng ở thận tương ứng với khoảng 75ml/phút và 25ml/phút.

- Losartan thải trừ 35% qua đường nước tiểu và khoảng 60% qua phân. Ở người bệnh xơ gan từ nhẹ đến vừa, diện tích dưới đường cong (AUC) của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn tương ứng, gấp 5 lần và 2 lần so với ở người bệnh có gan bình thường. Losartan và chất chuyển hóa E-3174 không bị loại ra khi thẩm phân máu.

Hydrochlorothiazid:

- Sau khi uống, hydrochlorothiazid hấp thu tương đối nhanh, khoảng 65 - 75% liều sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim. Thức ăn có thể làm giảm hấp thu của thuốc. Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu. 40 - 68% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid khoảng 9,5 - 13 giờ, nhưng có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nên cần điều chỉnh liều. Hydrochlorothiazid đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi.

- Tác dụng lợi tiểu xuất hiện sau khi uống 2 giờ, đạt tối đa sau 4 giờ và kéo dài khoảng 12 giờ.

- Tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra chậm hơn tác dụng lợi tiểu nhiều và chỉ có thể đạt được tác dụng đầy đủ sau 2 tuần, ngay cả với liều tối ưu giữa 12,5 - 25mg/ngày. Điều quan trọng cần biết là tác dụng chống tăng huyết áp của hydrochlorothiazid thường đạt được tối ưu ở liều 12,5mg. Các hướng dẫn điều trị và thử nghiệm lâm sàng hiện đại đều nhấn mạnh cần sử dụng liều thấp nhất và tối ưu, điều đó làm giảm được nguy cơ tác dụng có hại. Vấn đề quan trọng là phải chờ đủ thời gian để đánh giá sự đáp ứng của cơ thể đối với tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid, vì tác dụng trên sức cản ngoại vi cần phải có thời gian mới thể hiện rõ.

Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định:

Chỉ định:

Agilosart-H 50/12,5 là thuốc phối hợp losartan và hydrochlorothiazid để điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn, đặc biệt các trường hợp không kiểm soát được huyết áp bằng liệu pháp dùng một thuốc. Thuốc này không được chỉ định điều trị ban đầu trong điều trị tăng huyết áp.

Khi cần có thể phối hợp Agilosart-H 50/12,5 với một thuốc chống tăng huyết áp khác.

Liều dùng:

Người lớn:

Liều khởi đầu và liều duy trì: Uống 1 viên một lần duy nhất trong ngày.

Với người không đáp ứng đầy đủ với liều 1 viên có thể tăng liều hàng ngày lên 2 viên.

Liều tối đa mỗi ngày uống một lần duy nhất 2 viên losartan 50mg/hydrochlorothiazid 12,5mg. Nói chung, tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 3 - 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Không nên sử dụng thuốc này ở người mất thể tích dịch tuần hoàn (như người dùng liều cao thuốc lợi niệu).

Không được khuyến cáo sử dụng thuốc này cho người suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30ml/phút) hoặc người suy gan.

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu của thuốc này ở người cao tuổi.

Sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên (<18 tuổi)

Không nên dùng dạng phối hợp losartan/hydrochlorothiazid cho trẻ em và thanh thiếu niên do chưa xác định được độ an toàn và hiệu lực của thuốc với các đối tượng này.

Cách dùng:

Uống thuốc 1 lần mỗi ngày. Uống thuốc không phụ thuộc bữa ăn vì thức ăn chỉ làm giảm nhẹ sinh khả dụng của thuốc.

Chống chỉ định:

Uống thuốc 1 lần mỗi ngày. Uống thuốc không phụ thuộc bữa ăn và thức uống.

Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với losartan, với các thiazid và các dẫn chất sulphonamid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.
- Hạ kali máu, tăng calci huyết.
- Người suy gan nặng.
- Người suy thận có creatinin máu $\geq 250\text{mmol/lit}$ hoặc kali huyết $\geq 5\text{mmol/lit}$ hoặc hệ số thanh thải creatinin $\leq 30\text{mmol/lit/phút}$.
- Người vô niệu.
- Không dùng chung thuốc này với aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường.

Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc:

Các tình trạng cần thận trọng:

Do losartan:

Cần phải giám sát đặc biệt và/hoặc giảm liều ở người bệnh mất nước, điều trị bằng thuốc lợi tiểu và người bệnh có những yếu tố khác dễ dẫn đến hạ huyết áp. Người bệnh hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên, người chỉ còn một thận cũng có nguy cơ cao mắc tác dụng không mong muốn (tăng creatinin và urê huyết) và cần được giám sát chặt chẽ trong điều trị.

Do nguy cơ tăng kali máu, nên theo dõi nồng độ kali máu ở người già và người suy thận, không dùng với thuốc lợi tiểu giữ kali.

Người bệnh suy gan phải dùng liều thấp hơn.

Do hydrochlorothiazid:

Do thành phần thuốc có hydrochlorothiazid nên người bệnh phải được theo dõi định kỳ điện giải trong huyết thanh và nước tiểu, nhất là người bệnh dùng corticosteroid, ACTH hoặc digitalis, quinidin (nguy cơ xoắn đỉnh gây rung thất); bệnh nhân nôn hoặc đang truyền dịch.

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

Suy gan: Dễ bị hôn mê gan.

Gút: Bệnh nặng lên.

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

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

Tăng cholesterol và triglycerid trong máu. Chú ý khi dùng thuốc ở người có tuổi vì dễ mất cân bằng điện giải.

Thành phần tá dược của thuốc này có lactose: Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Thời kỳ mang thai:

Chống chỉ định dùng Agilosart-H 50/12,5 cho phụ nữ đang mang thai. Dùng các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin-angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ít nước ối, hạ huyết áp, vô niệu, thiếu niệu, biến dạng sọ mặt và tử vong ở trẻ sơ sinh. Mặc dù, việc chỉ dùng thuốc ở ba tháng đầu của thai kỳ chưa thấy có liên quan đến nguy cơ cho thai nhi, nhưng dù sao khi phát hiện có thai, phải ngừng thuốc càng sớm càng tốt.

Thời kỳ cho con bú:

Không biết losartan có tiết vào sữa mẹ hay không, nhưng thiazid qua được sữa mẹ. Vì tác dụng có hại cho đứa trẻ bú mẹ, nên cần quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của việc dùng thuốc với người mẹ.

Tác động của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Cũng như đối với các thuốc chống tăng huyết áp khác, nên thận trọng nếu dùng thuốc khi đang lái xe hoặc vận hành máy móc do thuốc có thể gây đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều.

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

- *Với các thuốc chống tăng huyết áp khác:* Tác động hạ huyết áp của Agilosart-H 50/12,5 có thể tăng thêm khi dùng kèm với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

- *Các thuốc ảnh hưởng đến kali:* Tác động mất kali của hydrochlorothiazid được giảm thiểu do tác động giữ kali của losartan. 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 (ví dụ như thuốc lợi tiểu bài tiết kali niệu, corticosteroid, ACTH, salbutamol, amphotericin). Ngược lại, khi dùng chung với các thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali, các chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc gây tăng kali huyết khác có thể làm tăng kali huyết thanh.

- *Lithi:* Losartan làm tăng nồng độ lithi huyết thanh, ngoài ra độ thanh thải thận của lithi bị

các thuốc gây tăng kali huyết khác có thể làm tăng kali huyết thanh.

Lithi: Losartan làm tăng nồng độ lithi huyết thanh, ngoài ra độ thanh thải thận của lithi bị giảm bởi thiazid. Nên thận trọng khi dùng chung lithi và Agilosart-H 50/12,5 và theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

Các thông tin khác về tương tác của losartan:

- Losartan không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin uống hoặc tiêm tĩnh mạch.
- Uống losartan cùng với cimetidin làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của losartan khoảng 18%, nhưng không ảnh hưởng đến dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan.
- Uống losartan cùng với phenobarbital làm giảm khoảng 20% AUC của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính.
- Rifampicin, aminoglutethimid, carbamazepin, nafcilin, nevirapin, phenytoin, làm giảm nồng độ losartan và chất chuyển hóa trong huyết tương khi dùng đồng thời.
- Losartan làm tăng tác dụng các thuốc: Amifostin, thuốc hạ huyết áp, carvedilol, thuốc hạ đường huyết, lithi, thuốc lợi tiểu giữ kali, rituximab.
- Các thuốc chống viêm, giảm đau không steroid (NSAID) nhất là COX-2 dùng kết hợp với losartan có thể gây suy thận, nên cần theo dõi chức năng thận cho bệnh nhân.

Các thông tin khác về tương tác của hydrochlorothiazid: Do Agilosart-H 50/12,5 có chứa hydrochlorothiazid thuộc nhóm thuốc lợi tiểu thiazid nên có thể xảy ra tương tác khi dùng cùng các thuốc sau:

- Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng tiềm lực hạ huyết áp thể đứng.
- Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Cần phải điều chỉnh liều do tăng glucose huyết.
- Corticosteroid, ACTH: Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.
- Amin tăng huyết áp (ví dụ norepinephrin): Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng.
- Thuốc giãn cơ (ví dụ tubocurarin): Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.
- Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người bệnh. Vì vậy nếu dùng cùng, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.
- Quinidin: Dễ gây xoắn đỉnh, làm rung thất gây chết.
- Làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc chữa bệnh gút.
- Làm tăng tác dụng của thuốc gây mê, glycosid, vitamin D.
- Nhựa cholestyramin hoặc colestipol: Có tiềm năng gắn thuốc lợi tiểu thiazid, làm giảm sự hấp thu những thuốc này qua đường tiêu hóa.
- Làm tăng độc tính của digitalis và tăng nguy cơ loạn nhịp với những thuốc kéo dài khoảng QT như astemizol, terfenadin, halofantrin, pimozid và sotalol.
- Alopurinol, tetracyclin: Độc tính tăng khi dùng cùng với thiazid.
- Các thảo dược: Tránh dùng chung với các thảo dược như cam thảo, đương quy, ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì ảnh hưởng đến tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazid.

Tác dụng không mong muốn:

Do losartan:

Phần lớn các tác dụng không mong muốn do losartan đều nhẹ và mất dần với thời gian.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, đau ngực.

Thần kinh trung ương: Mất ngủ, choáng váng, mệt mỏi.

Nội tiết-chuyển hóa: Tăng kali huyết, hạ glucose máu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, khó tiêu.

Huyết học: Hạ nhẹ hemoglobin và hematocrit.

Thần kinh cơ-xương: Đau lưng, đau chân, đau cơ.

Thận: Hạ acid uric huyết (khi dùng liều cao), nhiễm trùng đường niệu.

Huyết học: Hạ nhẹ hemoglobin và hematocrit.
Thần kinh cơ-xương: Đau lưng, đau chân, đau cơ.

Thận: Hạ acid uric huyết (khi dùng liều cao), nhiễm trùng đường niệu.

Hô hấp: Ho (ít hơn khi dùng các chất ức chế ACE), sung huyết mũi, viêm xoang.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Tim mạch: Hạ huyết áp thể đứng, đau ngực, block A-V độ II, trống ngực, nhịp chậm xoang, nhịp tim nhanh, phù mắt, đỏ mắt.

Thần kinh trung ương: Lo âu, mất điều hoà, lú lẫn, trầm cảm, đau nửa đầu, đau đầu, rối loạn giấc ngủ, sốt, chóng mặt.

Da: Rụng tóc, viêm da, da khô, ban đỏ, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, mày đay, vết bầm, ngoại ban.

Nội tiết-chuyển hóa: Bệnh gút.

Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón, đầy hơi, nôn, mất vị giác, viêm dạ dày.

Sinh dục-tiết niệu: Bất lực, giảm tinh dục, tiểu nhiều, tiểu đêm.

Gan: Tăng nhẹ các thử nghiệm về chức năng gan và tăng nhẹ bilirubin.

Thần kinh cơ-xương: Dị cảm, run, đau xương, yếu cơ, phù khớp, đau cơ.

Mắt: Nhìn mờ, viêm kết mạc, giảm thị lực, nóng rát và nhức mắt.

Tai: Ò tai.

Thận: Nhiễm khuẩn đường niệu, tăng nhẹ creatinin hoặc urê.

Hô hấp: Khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, sung huyết đường thở, khó chịu ở họng.

Các tác dụng khác: Toát mồ hôi.

Do hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid có thể gây mất kali quá mức. Tác dụng này phụ thuộc liều và có thể giảm khi dùng liều thấp (12,5mg/ngày), liều tốt nhất điều trị tăng huyết áp, đồng thời giảm thiểu các phản ứng có hại. Thuốc lợi tiểu cũng thường gây ra giảm natri huyết.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

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

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

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

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, loạn nhịp tim.

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

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

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

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.

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

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

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

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

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

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

Mắt: Mờ mắt.

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Giảm liều hoặc dừng thuốc khi xuất hiện các tác dụng không mong muốn.

Điều trị hạ huyết áp quá mức: Đặt người bệnh nằm ngửa, nếu hạ huyết áp nặng cần thiết phải truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý để làm tăng thể tích dịch.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều và cách xử trí:

Thông tin về quá liều losartan ở người còn hạn chế.

Triệu chứng:

Biểu hiện quá liều do losartan: Biểu hiện về quá liều có thể hay gặp nhất có lẽ là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh đối giao cảm (dây thần kinh phế vị).

Biểu hiện quá liều do hydrochlorothiazid: Biểu hiện chủ yếu là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều thường gặp nhất là buồn nôn và buồn ngủ. Nếu đang dùng digitalis, giảm kali huyết làm tăng loạn nhịp tim.

Xử trí quá liều:

Chưa có thông tin cụ thể về điều trị khi dùng quá liều thuốc phối hợp losartan và hydrochlorothiazid. Phương pháp điều trị là chữa triệu chứng và hỗ trợ. Cần ngừng ngay thuốc và theo dõi kỹ người bệnh. Các biện pháp được đề nghị là gây nôn hoặc rửa dạ dày nếu vừa mới uống thuốc; dùng than hoạt; bù nước, cân bằng điện giải; xử trí hôn mê gan; xử trí tình trạng giảm huyết áp theo các quy trình thông thường. Loại bỏ thuốc bằng thẩm tách máu không có hiệu quả.