https://trungtamthuoc.com/



TIỂU BẢN DƯỢC LÝ

https://trungtamthuoc.com/



2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

https://trungtamthuoc.com/

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Tên thuốc: [Rx]Hadulosa Plus

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần hoạt chất :	**Hàm lượng**
Losartan Kali	50 mg
Hydrochlorothiazid	12,5 mg
Thành phần tá dược: Tinh bột biến tính, Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrat, Povidone K30 (PVP K30), Magnesium stearate, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Hydroxypropyl methylcellulose 615, Polyethylene glycol 6000, Talc, Titanium dioxide, Màu quinoline yellow lake	Vừa đủ 1 viên

2. Dạng bào chế:

Viên nén bao phim hình oval, màu vàng.

3. Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp chỉ bằng losartan hoặc hydrochlorothiazid.

4. Liều dùng, cách dùng:

4.1. Liều dùng

Liều điều trị tăng huyết áp:

- Losartan và hydrochlorothiazid không được sử dụng làm liệu pháp ban đầu, nhưng được dùng cho những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp chỉ bằng losartan kali hoặc hydrochlorothiazid.
- Liều duy trì thông thường: 1 viên, uống 1 lần mỗi ngày.
- Đối với những bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ 1 viên Hadulosa Plus, có thể tăng liều lên 2 viên Hadulosa Plus mỗi ngày.
- Liều tối đa là 2 viên Hadulosa Plus mỗi ngày.

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân chạy thận nhân tạo

- Không cần điều chỉnh liều ban đầu ở những bệnh nhân suy thận vừa (tức là độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút). Không khuyến cáo dùng viên losartan và hydrochlorothiazid cho bệnh nhân thẩm phân máu. Không được dùng viên losartan/HCTZ ở những bệnh nhân suy thận nặng (tức là độ thanh thải creatinin <30 ml/phút)

Sử dụng ở những bệnh nhân bị suy giảm thể tích nội mạch

- Cần điều chỉnh tình trạng mất thể tích và/hoặc natri trước khi dùng losartan/HCTZ.

https://trungtamthuoc.com/

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan

- Losartan/HCTZ chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan nặng

Sử dụng ở người cao tuổi

- Người cao tuổi thường không cần phải điều chỉnh liều dùng.

Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi

4.2. Cách dùng

Có thể uống thuốc khi đói hay no.

5. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với losartan, các chất dẫn xuất từ sulphonamide (như hydrochlorothiazid) hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.
- Hạ kali máu hoặc tăng calci máu kháng trị
- Suy gan nặng; ứ mật và rối loạn tắc nghẽn đường mật
- Hạ natri máu khó chữa
- Tăng acid uric máu/bệnh gút có triệu chứng
- Phụ nữ có thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút)
- Vô niệu
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời losartan/HCTZ với các sản phẩm có chứa aliskiren ở những bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73m^2).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Thuốc Losartan

Phù mạch

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch (sưng mặt, môi, cổ họng và/hoặc lưỡi) cần được theo dõi chặt chẽ.

Tụt huyết áp và suy giảm thể tích nội mạch

Tụt huyết áp triệu chứng, đặc biệt là sau liều đầu tiên, có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị mất thể tích và/hoặc natri do liệu pháp lợi tiểu mạnh, hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Những tình trạng như vậy cần được điều chỉnh trước khi dùng Hadulosa Plus.

Mất cân bằng điện giải

Mất cân bằng điện giải thường gặp ở bệnh nhân suy thận, có hoặc không có bệnh tiểu đường, và cần được giải quyết. Do đó, nồng độ kali trong huyết tương và giá trị độ thanh thải creatinin cần được theo dõi chặt chẽ; đặc biệt là bệnh nhân suy tim và độ thanh thải creatinin từ 30-50 ml/phút cần được theo dõi chặt chẽ.

https://trungtamthuoc.com/

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng kali huyết thanh (ví dụ: các sản phẩm chứa trimethoprim) với losartan/hydrochlorothiazid.

Suy giảm chức năng gan

Dựa trên dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ losartan trong huyết tương tăng đáng kể ở bệnh nhân xơ gan, Hadulosa Plus nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử suy gan nhẹ đến trung bình. Không có kinh nghiệm điều trị với losartan ở những bệnh nhân suy gan nặng. Do đó, Hadulosa Plus chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Suy giảm chức năng thận

Hậu quả của việc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone là những thay đổi về chức năng thận, bao gồm cả suy thận, đã được báo cáo (đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, chẳng hạn như những người bị suy tim nặng hoặc rối loạn chức năng thận từ trước).

Cũng như các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone, tình trạng tăng urê máu và creatinin huyết thanh cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở một thận đơn độc; những thay đổi về chức năng thận này có thể hồi phục khi ngừng điều trị. Losartan nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở một thận đơn độc.

Ghép thận

Chưa có kinh nghiệm sử dụng ở những bệnh nhân mới ghép thận.

Tăng aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân bị cường aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp tác dụng thông qua ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do đó, không khuyến cáo sử dụng Hadulosa Plus.

Bệnh tim mạch vành và bệnh mạch máu não

Như với bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, việc giảm huyết áp quá mức ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch và mạch máu não thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Suy tim

Ở những bệnh nhân bị suy tim, có hoặc không có suy thận, cũng giống như các thuốc khác tác động lên hệ renin-angiotensin, thuốc có nguy cơ hạ huyết áp động mạch nghiêm trọng và suy thận (thường là cấp tính).

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn

Giống như các thuốc giãn mạch khác, cần đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

https://trungtamthuoc.com/

Sự khác biệt về dân tộc

Như đã quan sát thấy đối với thuốc ức chế men chuyển angiotensin, losartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác rõ ràng kém hiệu quả hơn trong việc hạ huyết áp ở người da đen so với người không phải da đen, có thể là do tình trạng renin thấp phổ biến hơn ở nhóm dân số da đen tăng huyết áp.

Mang thai

Không nên bắt đầu dùng AIIRA trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị chống tăng huyết áp thay thế có hồ sơ an toàn đã được thiết lập để sử dụng trong thời kỳ mang thai. Khi chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRA ngay lập tức và nếu phù hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Sự phong tỏa kép của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo sử dụng thuốc chẹn kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren. Nếu liệu pháp chẹn kép được coi là hoàn toàn cần thiết, thì điều này chỉ nên diễn ra dưới sự giám sát của chuyên gia và phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, chất điện giải và huyết áp thường xuyên. Thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II không nên được sử dụng đồng thời ở những bệnh nhân bị bệnh thận do tiểu đường.

Hydrochlorothiazid

Tụt huyết áp và mất cân bằng điện giải/dịch

Như với tất cả các liệu pháp chống tăng huyết áp, tụt huyết áp triệu chứng có thể xảy ra ở một số bệnh nhân. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu lâm sàng của mất cân bằng dịch hoặc điện giải, ví dụ như mất thể tích, hạ natri máu, kiềm hạ clo máu, hạ magnesi máu hoặc hạ kali máu có thể xảy ra trong quá trình tiêu chảy hoặc nôn mửa xen kẽ. Cần định kỳ xác định chất điện giải trong huyết thanh ở những khoảng thời gian thích hợp ở những bệnh nhân như vậy. Hạ natri máu pha loãng có thể xảy ra ở những bệnh nhân phù nề trong thời tiết nóng.

Tác dụng chuyển hóa và nội tiết

Liệu pháp thiazide có thể làm giảm khả năng dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường, bao gồm insulin. Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể biểu hiện rõ ràng trong quá trình điều trị bằng thiazide.

Thiazid có thể làm giảm bài tiết canxi qua nước tiểu và có thể gây tăng canxi huyết thanh nhẹ và không liên tục. Tăng canxi huyết rõ rệt có thể là bằng chứng của cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngừng dùng thiazid trước khi tiến hành xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

https://trungtamthuoc.com/

Sự gia tăng nồng độ cholesterol và triglyceride có thể liên quan đến liệu pháp lợi tiểu thiazide. Liệu pháp thiazide có thể gây tăng acid uric máu và/hoặc bệnh gút ở một số bệnh nhân. Vì losartan làm giảm acid uric, losartan kết hợp với hydrochlorothiazid làm giảm tình trạng tăng acid uric máu do thuốc lợi tiểu gây ra.

Rối loạn mắt

Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp và bệnh tăng nhãn áp góc đóng thứ phát:

Thuốc sulfonamid hoặc dẫn xuất sulfonamid có thể gây ra phản ứng đặc ứng dẫn đến tràn dịch màng mạch với khiếm khuyết thị trường, cận thị thoáng qua và bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của tình trạng giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Phương pháp điều trị chính là ngừng dùng thuốc càng nhanh càng tốt. Có thể cần cân nhắc điều trị y tế hoặc phẫu thuật kịp thời nếu áp lực nội nhãn vẫn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin.

Độc tính hô hấp cấp tính

Rất hiếm trường hợp ngộ độc hô hấp cấp tính nghiêm trọng, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã được báo cáo sau khi dùng hydrochlorothiazid. Phù phổi thường phát triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi uống hydrochlorothiazid. Khi bắt đầu, các triệu chứng bao gồm khó thở, sốt, suy phổi và hạ huyết áp. Nếu nghi ngờ chẩn đoán ARDS, nên ngừng Hadulosa Plus và tiến hành điều trị thích hợp. Không nên dùng hydrochlorothiazid cho những bệnh nhân đã từng bị ARDS sau khi uống hydrochlorothiazid.

Suy gan

Thuốc thiazide nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển vì thuốc có thể gây ứ mật trong gan và những thay đổi nhỏ về cân bằng dịch và điện giải cũng có thể dẫn đến hôn mê gan.

Hadulosa Plus chống chỉ định cho những bệnh nhân suy gan nặng.

Ung thư da không phải u hắc tố

Nguy cơ ung thư da không phải u hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] tăng lên khi liều tích lũy tiếp xúc với hydrochlorothiazid tăng lên đã được quan sát thấy trong hai nghiên cứu dịch tễ học dựa trên Sổ đăng ký ung thư quốc gia Đan Mạch. Các tác động nhạy cảm với ánh sáng của hydrochlorothiazid có thể hoạt động như một cơ chế có thể gây ra NMSC.

Bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid nên được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và được khuyên nên thường xuyên kiểm tra da để phát hiện bất kỳ tổn thương mới nào và báo cáo ngay bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào. Các biện pháp phòng ngừa có thể như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng

https://trungtamthuoc.com/

mặt trời và tia UV và trong trường hợp tiếp xúc, nên khuyến cáo bệnh nhân bảo vệ đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ nên được kiểm tra ngay, có khả năng bao gồm cả xét nghiệm mô học sinh thiết. Việc sử dụng hydrochlorothiazid cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã từng bị NMSC trước đó.

Khác

Ở những bệnh nhân dùng thiazid, phản ứng quá mẫn có thể xảy ra có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Đã có báo cáo về tình trạng trầm trọng thêm hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống khi sử dụng thiazid.

Tá dược

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân mắc các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ 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, thiểu 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 losartan càng sớm càng tốt.

Có nhiều thông báo chứng minh các thuốc lợi tiểu thiazid (cũng như các thuốc lợi tiểu quai) đều qua nhau thai vào thai nhi gây ra rối loạn điện giải, giảm tiểu cầu và vàng da ở trẻ sơ sinh. Vì vậy, không dùng nhóm thuốc này trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA):

Do không có thông tin nào về việc sử dụng thành phần này trong thời kỳ cho con bú nên không khuyến khích sử dụng thuốc và nên ưu tiên các phương pháp điều trị thay thế có hồ sơ an toàn đã được xác định rõ hơn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt là khi cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non bú.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid được bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Thiazide liều cao gây tiểu nhiều có thể ức chế sản xuất sữa. Không khuyến cáo sử dụng thuốc này trong thời kỳ cho con bú. Nếu sử dụng thuốc này trong thời kỳ cho con bú, nên giữ liều càng thấp càng tốt.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc vì thuốc có thể gây chóng mặt, suy nhược, mệt mỏi và choáng váng.

9. Tương tác thuốc, tương kỵ của thuốc

https://trungtamthuoc.com/

Tương tác thuốc:

Thuốc Losartan

- Rifampicin và fluconazole đã được báo cáo là làm giảm mức độ chất chuyển hóa hoạt động. Hậu quả lâm sàng của những tương tác này chưa được đánh giá.
- Cũng như các thuốc khác ngăn chặn angiotensin II hoặc tác dụng của nó, việc sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolactone, triamterene, amiloride), thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng kali huyết thanh (ví dụ, các sản phẩm có chứa trimethoprim) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Không nên dùng đồng thời.
- Giống như các thuốc khác ảnh hưởng đến bài tiết natri, bài tiết lithium có thể bị giảm. Do đó, cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithium huyết thanh nếu muối lithium được dùng đồng thời với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.
- Khi thuốc đối kháng angiotensin II được dùng đồng thời với NSAID (tức là thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, acid acetylsalicylic ở liều chống viêm và NSAID không chọn lọc), có thể xảy ra tình trạng giảm tác dụng hạ huyết áp. Sử dụng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp có thể xảy ra và làm tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận kém từ trước. Cần thận trọng khi dùng phối hợp này, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và cần cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và theo dõi định kỳ sau đó.
- Ở một số bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận đang được điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2, việc dùng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có thể dẫn đến suy giảm thêm chức năng thận. Những tác dụng này thường có thể hồi phục.
- Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng việc phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một thuốc tác động lên RAAS.
- Các chất khác gây hạ huyết áp như thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, baclofene, amifostine: Sử dụng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp này, như tác dụng chính hoặc tác dụng phụ, có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.
- Nước ép bưởi có chứa các thành phần ức chế enzym CYP450 và có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa hoạt động của losartan, có thể làm giảm tác dụng điều trị. Nên tránh uống nước ép bưởi khi dùng losartan/HCTZ.

Hydrochlorothiazid

https://trungtamthuoc.com/

Khi dùng đồng thời, các loại thuốc sau đây có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazide:

Rượu, thuốc an thần, thuốc gây nghiện hoặc thuốc chống trầm cảm

Có thể xảy ra tình trạng hạ huyết áp tư thế đứng.

Thuốc chống tiểu đường (thuốc uống và insulin)

Điều trị bằng thiazide có thể ảnh hưởng đến khả năng dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường. Metformin nên được sử dụng thận trọng vì nguy cơ nhiễm toan lactic do suy thận chức năng có thể liên quan đến hydrochlorothiazid.

Các loại thuốc chống tăng huyết áp khác

Hiệu ứng hiệp đồng tác dụng

Nhựa cholestyramine và colestipol

Sự hấp thu hydrochlorothiazid bị suy yếu khi có sự hiện diện của nhựa trao đổi anion. Liều đơn của nhựa cholestyramine hoặc colestipol liên kết với hydrochlorothiazid và làm giảm sự hấp thu của nó từ đường tiêu hóa tới 85 và 43 phần trăm.

Corticosteroid, ACTH

Tình trạng mất điện giải nghiêm trọng, đặc biệt là hạ kali máu.

Amin tăng huyết áp (ví dụ adrenaline)

Có thể làm giảm phản ứng với amin tăng huyết áp nhưng không đủ để ngăn cản việc sử dụng chúng.

Thuốc giãn cơ xương, không khử cực (ví dụ tubocurarine)

Có thể tăng khả năng phản ứng với thuốc giãn cơ.

Liti

Thuốc lợi tiểu làm giảm độ thanh thải lithium qua thận và làm tăng nguy cơ ngộ độc lithium; không khuyến cáo sử dụng đồng thời.

Các sản phẩm thuốc dùng trong điều trị bệnh gút (probenecid, sulfinpyrazone và allopurinol)

Có thể cần phải điều chỉnh liều lượng các sản phẩm thuốc uricosuric vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ axit uric trong huyết thanh. Có thể cần phải tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazone. Dùng đồng thời thiazide có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Thuốc kháng cholinergic (ví dụ atropine, biperiden)

Tăng khả dụng sinh học của thuốc lợi tiểu loại thiazide bằng cách giảm nhu động đường tiêu hóa và tốc độ làm rỗng dạ dày.

Thuốc gây độc tế bào (ví dụ cyclophosphamide, methotrexate)

Thiazid có thể làm giảm bài tiết qua thận các sản phẩm thuốc gây độc tế bào và tăng cường tác dụng ức chế tủy xương của chúng.

Salicylat

https://trungtamthuoc.com/

Trong trường hợp dùng liều cao salicylat, hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng độc hại của salicylat lên hệ thần kinh trung ương.

Methyldopa

Đã có một số báo cáo riêng lẻ về tình trạng thiếu máu tan máu xảy ra khi sử dụng đồng thời hydrochlorothiazid và methyldopa.

Thuốc Cyclosporin

Điều trị đồng thời với cyclosporine có thể làm tăng nguy cơ tăng axit uric máu và biến chứng của bệnh gút.

Digitalis glycosides

Tình trạng hạ kali máu hoặc hạ magie máu do thiazide có thể dẫn đến loạn nhịp tim do digitalis.

Các sản phẩm thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết thanh

Khuyến cáo nên theo dõi định kỳ kali huyết thanh và điện tâm đồ khi dùng losartan/hydrochlorothiazid với các thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết thanh (ví dụ như glycoside digitalis và thuốc chống loạn nhịp) và với các thuốc gây xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất) sau đây (bao gồm một số thuốc chống loạn nhịp), hạ kali máu là yếu tố dễ gây xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất):

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (ví dụ quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
- Thuốc chống loạn nhịp loại III (ví dụ như amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Một số thuốc chống loạn thần (ví dụ như thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Các thuốc khác (ví dụ bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, mizolastin, pentamidine, terfenadine, vincamine tiêm tĩnh mạch).

Muối canxi

Thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nồng độ canxi huyết thanh do giảm bài tiết. Nếu phải kê đơn thuốc bổ sung canxi, cần theo dõi nồng độ canxi huyết thanh và điều chỉnh liều lượng canxi cho phù hợp.

Tương tác thử nghiệm trong phòng thí nghiệm

Do tác động của chúng lên quá trình chuyển hóa canxi, thiazid có thể gây trở ngại cho các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp (xem mục 4.4).

Carbamazepin

Nguy cơ hạ natri máu có triệu chứng. Cần theo dõi lâm sàng và sinh học.

Thuốc cản quang iốt

Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, nguy cơ suy thận cấp tăng lên, đặc biệt là khi dùng liều cao sản phẩm iốt. Bệnh nhân cần được bù nước trước khi dùng thuốc.

https://trungtamthuoc.com/

Amphotericin B (dùng ngoài đường tiêu hóa), corticosteroid, ACTH, thuốc nhuận tràng kích thích hoặc glycyrrhizin (có trong cam thảo)

Hydrochlorothiazid có thể làm tăng mất cân bằng điện giải, đặc biệt là hạ kali máu.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn:

Rất thường gặp (≥ 1/10), Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), Ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100), Hiếm gặp (≥ 1/10 000 đến < 1/1000), Rất hiếm gặp (< 1/10 000), Chưa xác định.

Losartan Kali:

Cơ quan	Phản ứng bất lợi	Tần suất
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	thiếu máu, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, bầm máu, tan máu	ít gặp
	giảm tiểu cầu	chưa xác định
Rối loạn tim	hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, đau xương ức, đau thắt ngực, block nhĩ thất độ II, biến cố mạch máu não, nhồi máu cơ tim, hồi hộp, loạn nhịp tim (rung nhĩ, nhịp chậm xoang, nhịp tim nhanh, nhịp nhanh thất, rung thất)	ít gặp
Rối loạn tai và mê đạo	chóng mặt, ù tai	ít gặp
Rối loạn mắt	nhìn mờ, nóng rát/châm chích ở mắt, viêm kết mạc, giảm thị lực	ít gặp
Rối loạn tiêu hóa	đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu	thường gặp
	táo bón, đau răng, khô miệng, đầy hơi, viêm dạ dày, nôn mửa, táo bón	ít gặp
	viêm tụy	chưa xác định
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ quản lý	suy nhược, mệt mỏi, đau ngực	thường gặp
	phù nề mặt, phù nề, sốt	ít gặp
	triệu chứng giống cúm, khó chịu	chưa xác định
Rối loạn gan mật	bất thường chức năng gan	chưa xác định
Rối loạn hệ thống miễn dịch	quá mẫn: phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm	hiếm

https://trungtamthuoc.com/

	sưng thanh quản và thanh môn gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sưng mặt, môi, họng và/hoặc lưỡi; ở một số bệnh nhân này, phù mạch đã được báo cáo trong quá khứ liên quan đến việc dùng các loại thuốc khác, bao gồm thuốc ức chế ACE;	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	chán ăn, bệnh gút	ít gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	chuột rút cơ, đau lưng, đau chân, đau nhức cơ	thường gặp
	đau cánh tay, sưng khớp, đau đầu gối, đau cơ xương, đau vai, cứng khớp, đau khớp, viêm khớp, đau xương cụt, đau xơ cơ, yếu cơ	ít gặp
	tiêu cơ vân	chưa xác định
Rối loạn hệ thần kinh	đau đầu, chóng mặt	thường gặp
	căng thẳng, dị cảm, bệnh lý thần kinh ngoại biên, run, đau nửa đầu, ngất xỉu	ít gặp
	chứng loạn vị giác	chưa xác định
Rối loạn tâm thần	mất ngủ	thường gặp
	lo lắng, rối loạn lo âu, rối loạn hoảng sợ, lú lẫn, trầm cảm, giấc mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ, buồn ngủ, suy giảm trí nhớ	ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	suy thận, suy thận	thường gặp
	tiểu đêm, tiểu nhiều lần, nhiễm trùng đường tiết niệu	ít gặp
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú	giảm ham muốn tình dục, rối loạn cương dương/bất lực	ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	ho, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nghẹt mũi, viêm xoang, rối loạn xoang	thường gặp
	khó chịu ở họng, viêm họng, viêm thanh quản, khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, tắc nghẽn đường hô hấp	ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	rụng tóc, viêm da, da khô, ban đỏ, đỏ bừng, nhạy	ít gặp

https://trungtamthuoc.com/

	cảm với ánh sáng, ngứa, phát ban, nổi mề đay, đổ mồ hôi	
Rối loạn mạch máu	viêm mạch	ít gặp
	tác dụng tư thế đứng liên quan đến liều	chưa xác định
Chưa rõ	tăng kali máu, giảm nhẹ hematocrit và hemoglobin, hạ đường huyết	thường gặp
	tăng nhẹ nồng độ urê và creatinin huyết thanh	ít gặp
	tăng men gan và bilirubin	rất hiếm
	hạ natri máu	chưa xác định

Hydrochlorothiazid

Lớp cơ quan hệ thống	**Phản ứng bất lợi**	**Tần suất**
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu	ít gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	phản ứng phản vệ	hiếm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	chán ăn, tăng đường huyết, tăng acid uric máu, hạ kali máu, hạ natri máu	ít gặp
Rối loạn tâm thần	mất ngủ	ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	đau đầu	thường gặp
Rối loạn mắt	nhìn mờ thoáng qua, chứng vàng da	ít gặp
	tràn dịch màng mạch, cận thị cấp, glaucoma góc đóng cấp	chưa xác định
Rối loạn mạch máu	viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch da)	ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	rối loạn hô hấp bao gồm viêm phổi và phù phổi	ít gặp
	hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) (xem phần 4.4)	rất hiếm
Rối loạn tiêu hóa	viêm tuyến nước bọt, co thắt, kích ứng dạ dày, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón	ít gặp
Rối loạn gan mật	vàng da (ứ mật trong gan), viêm tụy	ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	nhạy cảm với ánh sáng, nổi mề đay, hoại tử biểu	ít gặp

https://trungtamthuoc.com/

	bì nhiễm độc	
	bệnh lupus ban đỏ da	chưa xác định
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	chuột rút cơ bắp	ít gặp
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	Ung thư da không phải u hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)	chưa xác định
Rối loạn thận và tiết niệu	đường niệu, viêm kẽ thận, rối loạn chức năng thận, suy thận	ít gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ quản lý	sốt, chóng mặt	ít gặp

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

Mất nước và điện giải có thể gây hạ huyết áp, kiềm chuyển hóa, hạ kali huyết, natri huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bù lại lượng nước và điện giải đã mất.

Người có bệnh mạch vành, bệnh tim thiếu máu cục bộ rất nhạy cảm với mất kali và có nguy cơ loạn nhịp. Nồng độ kali huyết thanh dưới 30 mEq/lít là có nguy cơ cao. Những người bệnh này nên kiểm tra rất cẩn thận về cân bằng điện giải và cần bù kali, khi điều trị với bất kỳ thuốc lợi tiểu nào. Sử dụng liều thấp thuốc lợi tiểu là rất quan trọng để hạn chế ADR này.

Người bệnh đang điều trị digitalis có nguy cơ ngộ độc digitalis khi kali trong máu giảm. Cần phải bổ sung kali khi dùng các thuốc lợi tiểu, đặc biệt khi dùng thiazid liều cao, bệnh nhân có bệnh gan nặng.

Người bệnh đang điều trị quinidin có nguy cơ loạn nhịp tim khi giảm kali huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bổ sung kali. Cũng cần thận trọng như vậy với những người bệnh đang điều trị với bất kỳ thuốc nào có ảnh hưởng tới tái phân cực tâm thất, ví dụ như phenothiazin và các thuốc chống trầm cảm ba vòng

11. Quá liều, cách xử trí:

Không có thông tin cụ thể nào về việc điều trị quá liều Hadulosa Plus. Điều trị là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nên ngừng điều trị bằng Hadulosa Plus và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân. Các biện pháp được đề xuất bao gồm gây nôn nếu mới uống, và điều chỉnh tình trạng mất nước, mất cân bằng điện giải, hôn mê gan và hạ huyết áp bằng các quy trình đã thiết lập.

Thuốc Losartan

https://trungtamthuoc.com/

Có dữ liệu hạn chế về quá liều ở người. Biểu hiện có khả năng xảy ra nhất của quá liều là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm có thể xảy ra do kích thích phó giao cảm (phế vị).

Nếu hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, cần tiến hành điều trị hỗ trợ.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều không thể loại bỏ được bằng phương pháp thẩm phân máu.

Hydrochlorothiazid

Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất được quan sát thấy là những dấu hiệu và triệu chứng do mất chất điện giải (hạ kali máu, hạ clo máu, hạ natri máu) và mất nước do lợi tiểu quá mức.

Nếu cũng dùng digitalis, hạ kali máu có thể làm trầm trọng thêm tình trạng loạn nhịp tim.

Mức độ loại bỏ hydrochlorothiazid bằng thẩm phân máu chưa được xác định.

12. Các đặc tính dược lực học:

Losartan kali:

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 enzyme 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 chẹn 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 (thí 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

Hydroclorothiazid:

Hydroclorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và kéo theo nước 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 magnesi, còn calci thì giảm.

Hydroclorothiazid 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 ion clorid và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể cũng làm giảm tốc độ lọc cầu thận. Các thiazid có

https://trungtamthuoc.com/

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.

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

13. Các đặc tính dược động học

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng Angiotensin II và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: C09DA01

Losartan kali:

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. Nửa đời thải trừ 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 600 ml/phút và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 50 ml/phút; độ thanh thải của chúng ở thận tương ứng với khoảng 75 ml/phút và 25 ml/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.

Hydroclorothiazid:

Sau khi uống, hydroclorothiazid 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. Hydroclorothiazid 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. Nửa đời của hydroclorothiazid khoảng 9,5 - 13 giờ, nhưng có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nên cần

https://trungtamthuoc.com/

điều chỉnh liều. Hydroclorothiazid 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 - 25 mg/ngày. Điều quan trọng cần biết là tác dụng chống tăng huyết áp của hydroclorothiazid thường đạt được tối ưu ở liều 12,5 mg. 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 hydroclorothiazid, vì tác dụng trên sức cản ngoại vi cần phải có thời gian mới thể hiện rõ.

14. Quy cách đóng gói

Hộp 03 vỉ, 05 vỉ, 10 vỉ x 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- *Điều kiện bảo quản:* Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30^0C, tránh ánh sáng.
- *Hạn dùng*: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- *Tiêu chuẩn chất lượng*: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

NHÀ MÁY HDPHARMA EU-

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HẢI DƯƠNG

Đ/c: Tầng 2, Tòa nhà 4A, Thửa đất số 307, Cụm Công nghiệp Cẩm Thượng, Phường Cẩm Thương, Thành phố Hải Dương, tỉnh Hải Dương.

ĐT: 02203853848