

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/3/2019



Rx - Thuốc kê đơn

Losatec™ H

Losartan Potassium and
Hydrochlorothiazide Tablets USP

Viên nén bao phim

3 x 10 Tablets

Visa No./SDK:

Mfg. Lic. No./ Số GPSX: G599
Batch No./Số lô SX:
Mfg. Date/ NSX :
Exp. Date/HD:
DNNK:

108-18-48

Losatec™ H

Rx - Thuốc kê đơn

Losatec™ H

Losartan Potassium and
Hydrochlorothiazide Tablets USP

Thành Phần: Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium USP.....50 mg
Hydrochlorothiazide BP.....12.5 mg
Colour: Ponceau 4R & Titanium Dioxide
Excipients.....q.s.
Store below 30°C, in original package to protect
from light and moisture.
Specification: USP 39
**Indications, Contraindications, Dosage &
Administration, Precautions,
Drug Interactions, Adverse reactions:**
Refer to the insert paper.
*Keep out of reach of children
Read insert carefully before use*

Thành Phần: Mỗi viên nén bao phim có chứa
Losartan Potassium USP.....50 mg
Hydrochlorothiazide BP.....12.5 mg
Màu: Ponceau 4R & Titanium Dioxid
Tá dược.....Vừa đủ

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì
gốc để tránh ánh sáng và ẩm mốc.

Tiêu chuẩn: USP 39

**Chỉ định, Chống chỉ định, Liều dùng
và cách sử dụng, Thận trọng, Tương
tác thuốc, Tác dụng không mong muốn:**
Xem tờ hướng dẫn sử dụng.

Để xa tầm tay trẻ em

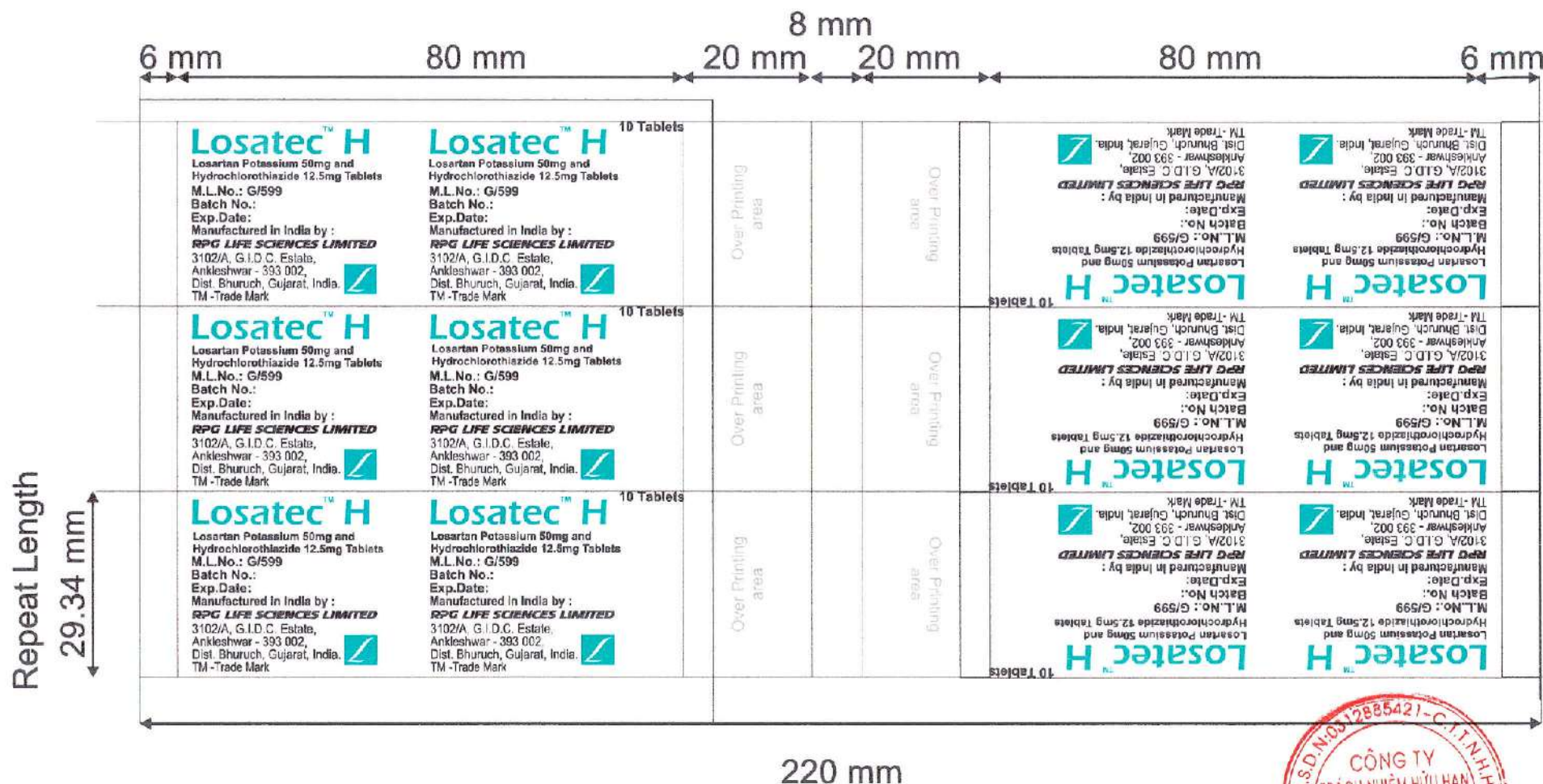
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

TM - Trademark

TM - Nhãn hiệu

Sản xuất bởi:
RPG LIFE SCIENCES LIMITED
3102/A, GIDC Estate, Ankleshwar-393 002
Dist. Bharuch, Gujarat State, Ấn Độ

Phân phối bởi:
CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM Y-MED
144, Bến Văn Dồn, Phường 6, Quận 4, TP. HCM



Rx - Thuốc kê đơn

LOSATEC H

Viên nén bao phim Losartan kali và Hydrochlorothiazid

Khuyến cáo:

- Để xa tầm tay của trẻ em
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Hãy giữ lại tờ thông tin này vì bạn có thể cần đọc lại lần nữa.
- Nếu bạn muốn biết thêm thông tin hoặc nếu bạn có bất kỳ điều gì còn thắc mắc, vui lòng hỏi bác sỹ của bạn.
- Nếu bạn thấy có xuất hiện bất kỳ tác dụng không mong muốn nào, hãy thông báo với bác sỹ của bạn.

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa

Losartan kali USP.....50mg

Hydrochlorothiazid BP.....12,5mg

Tá dược.....Vừa đủ

Màu sắc: Ponceau 4R và Titan dioxid

MÔ TẢ DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim hình trái tim màu hồng nhạt và trơn ở cả 2 mặt.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát tốt chỉ bởi losartan hoặc hydrochlorothiazid đơn độc.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Tăng huyết áp

Losartan và hydrochlorothiazid không được sử dụng như là liệu pháp ban đầu, nhưng sử dụng ở bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát tốt chỉ bởi losartan kali hoặc hydrochlorothiazid.

Khuyến cáo nên chuẩn liều thuốc với từng thành phần riêng biệt (losartan và hydrochlorothiazid).

Khi thích hợp về mặt lâm sàng, bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát tốt có thể được xem xét thay đổi trực tiếp từ liệu pháp đơn trị sang liệu pháp phối hợp.

Liều duy trì thường dùng của Losartan kali/ Hydrochlorothiazid là một viên Losartan kali / Hydrochlorothiazid 50 mg/ 12.5 mg (losartan 50 mg/ HCTZ 12.5 mg) một lần/ ngày.

Đối với những bệnh nhân không đáp ứng tốt với Losartan kali/ Hydrochlorothiazid 50 mg/ 12.5 mg, liều có thể tăng lên một viên Losartan kali / Hydrochlorothiazid 100 mg/ 25 mg (losartan 100 mg/ HCTZ 25 mg) một lần/ ngày.

Liều tối đa là một viên Losartan kali / Hydrochlorothiazid 100mg/ 25mg một lần/ ngày.

Nhìn chung, hiệu quả hạ huyết áp đạt được trong vòng ba đến bốn tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Bệnh nhân suy thận và bệnh nhân thâm phân máu

Không cần điều chỉnh liều ban đầu ở những bệnh nhân suy thận trung bình (nghĩa là độ thanh thải creatinin 30-50 ml / phút). Thuốc losartan và hydrochlorothiazid không được khuyến cáo cho các bệnh nhân thâm phân máu.

Thuốc losartan / HCTZ không được dùng ở bệnh nhân suy thận nặng (nghĩa là độ thanh thải creatinine < 30 ml/ phút)

Bệnh nhân suy gan

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

Bệnh nhân bị suy giảm thể tích nội mạch

Thể tích và / hoặc sụt giảm natri phải được điều chỉnh trước khi dùng thuốc Losartan / HCTZ.

Bệnh nhân lớn tuổi

Việc điều chỉnh liều thường không cần thiết đối với người lớn tuổi.

Trẻ em

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

Không có kinh nghiệm ở trẻ em và thanh thiếu niên. Do đó, không nên dùng losartan/ hydrochlorothiazid cho trẻ em và thanh thiếu niên.

Cách dùng

Losartan kali/ Hydrochlorothiazid có thể được sử dụng với các thuốc trị tăng huyết áp khác.

Losartan kali / Hydrochlorothiazid nên được nuốt với một cốc nước.

Losartan kali / Hydrochlorothiazid có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc không.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với losartan, các chất có nguồn gốc sulfonamid (như hydrochlorothiazid), hoặc với bất kỳ tá dược, hạ kali huyết kháng trị hoặc tăng canxi huyết, suy gan nặng; Bệnh ứ mật và rối loạn gan mật, hạ natri huyết dai dẳng, tăng acid uric máu/ bệnh gút, mang thai kỳ thứ 2 và thứ 3, suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml / phút) và chứng vô niệu.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Losartan

Phù mạch

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

Hạ huyết áp và giảm thể tích nội mạch

Giảm huyết áp có triệu chứng, đặc biệt là sau khi dùng liều đầu tiên, có thể xảy ra ở bệnh nhân giảm thể tích hoặc giảm natri do đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Những trường hợp như vậy cần được điều chỉnh trước khi sử dụng viên nén Losartan kali/ Hydrochlorothiazide 50 / 12.5mg.

Mất cân bằng điện giải

Sự mất cân bằng điện giải phổ biến ở những bệnh nhân bị suy thận, có hoặc không có bệnh tiểu đường, và nên được lưu ý. Do đó, nồng độ kali huyết và độ thanh thải creatinine nên được theo dõi chặt chẽ; đặc biệt ở những bệnh nhân suy tim và độ thanh thải creatinin từ 30-50 ml / phút cần được theo dõi chặt chẽ.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chất bổ sung kali và muối thay thế chứa kali cùng losartan / hydrochlorothiazide.

Tác dụng lên gan

Dựa trên dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ losartan trong huyết thanh tăng đáng kể ở bệnh nhân xơ gan, nên thận trọng khi dùng losartan kali/ hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân có tiền sử suy gan từ nhẹ đến trung bình.

Suy giảm chức năng thận

Hậu quả của việc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, 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 renin-angiotensin-aldosteron, bao gồm bệnh nhân suy tim hoặc tiền sử rối loạn chức năng thận).

Cũng như các thuốc khác có ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, tăng urea và creatinine huyết thanh cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân hẹp động mạch thận hoặc hẹp động mạch thận một bên; những thay đổi chức năng thận này có thể hồi phục khi ngưng điều trị bằng thuốc.

Losartan nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân hẹp động mạch thận ở hai bên hoặc hẹp động mạch một bên trên một thận độc nhất.

Cấy ghép thận

Không có kinh nghiệm điều trị trên những bệnh nhân có tiền sử cấy ghép thận.

Cường aldosteron nguyên phát

Những bệnh nhân bị cường aldosteron nguyên phát nói chung sẽ không đáp ứng với các thuốc trị tăng huyết áp hoạt động thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin.

Do đó, việc sử dụng Losartan kali/ Hydrochlorothiazid không được khuyến cáo.

Bệnh động mạch vành và bệnh mạch máu não

Cũng như bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào, suy giảm huyết áp quá mức ở những bệnh nhân thiếu máu cục bộ và bệnh mạch máu não có thể gây nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Suy tim

Ở những bệnh nhân suy tim, có hoặc không có suy thận, cũng như các thuốc khác hoạt động trên hệ renin-angiotensin - nguy cơ hạ huyết áp trầm trọng, và (thường cấp tính) suy thận.

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

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

Sự khác biệt chủng tộc

Như đã thấy trong thuốc ức chế men chuyển angiotensin, losartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác dường như ít hiệu quả trong việc hạ huyết áp ở người da đen hơn so với người da màu và da trắng, có thể là do tỷ lệ renin thấp ở nhóm bệnh nhân da đen tăng huyết áp.

Ức chế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Ức chế kép hệ RAAS thông qua việc kết hợp sử dụng thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo. Nếu liệu pháp điều trị kép được coi là cần thiết thì điều này chỉ được thực hiện khi có sự giám sát của chuyên gia và phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, chất điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Hydrochlorothiazid

Hạ huyết áp và mất cân bằng dịch/ điện giải

Cũng như tất cả các thuốc hạ huyết áp, hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra ở một số bệnh nhân. Bệnh nhân nên tuân thủ các dấu hiệu lâm sàng của sự mất cân bằng dịch hoặc điện giải, ví dụ, giảm thể tích, hạ natri huyết, kiềm hóa giảm clo huyết, hạ magiê huyết hoặc hạ kali huyết có thể xảy ra trong khi tiêu chảy hoặc nôn mửa tái đi tái lại. Xét nghiệm định kỳ chất điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện trong khoảng thời gian thích hợp ở những bệnh nhân này. Hạ natri máu do pha loãng có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị phù nề trong thời tiết nóng.

Tác động trao đổi chất và nội tiết

Thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều các thuốc trị tiểu đường, kể cả insulin. Bệnh tiểu đường tiềm ẩn có thể xuất hiện trong khi điều trị thiazid.

Thiazid có thể làm giảm lượng bài tiết canxi trong nước tiểu và có thể làm tăng canxi huyết nhẹ và thoáng qua. Dấu hiệu tăng calci huyết có thể là bằng chứng của cường cận giáp tiềm ẩn.

Thiazid nên ngưng trước khi thực hiện các xét nghiệm cho chức năng tuyến cận giáp.

Sự gia tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có thể liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazid.

Thiazid có thể tăng kết tủa 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 sự tăng nồng độ acid uric máu do thuốc lợi tiểu.

Tá dược

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

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Sử dụng thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II không được khuyến cáo trong 3 tháng đầu thai kỳ. Sử dụng thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II chống chỉ định trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ.

Các bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi uống thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng một ít nguy cơ. Mặc dù

không có dữ liệu dịch tễ đối chứng trên nguy cơ với thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRAs), những nguy cơ tương tự cũng có thể xảy ra đối với nhóm thuốc này. Trừ khi điều trị bằng AIIRA vẫn tiếp tục được coi là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên được thay thế thuốc điều trị hạ huyết áp đã có kinh nghiệm sử dụng an toàn trong thời kỳ mang thai. Khi được chẩn đoán mang thai, điều trị bằng thuốc AIIRAs cần được ngưng ngay lập tức, và nếu cần thiết, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Sử dụng Losartan kali/ Hydrochlorothiazid trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ gây ra độc tính ở người (suy giảm chức năng thận, giảm dịch ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết)

Nếu đã uống Losartan Kali / Hydrochlorothiazide trong quý thứ hai của thai kỳ, nên siêu âm để kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh mà có mẹ dùng Losartan Potassium / Hydrochlorothiazide nên được theo dõi chặt chẽ khả năng hạ huyết áp.

Có ít kinh nghiệm về sử dụng hydrochlorothiazide trên phụ nữ mang thai, đặc biệt là trong ba tháng đầu của thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật là không đầy đủ.

Hydrochlorothiazide đi qua hàng rào nhau thai. Dựa trên cơ chế được lý của hydrochlorothiazide, nếu dùng thuốc trong suốt quý thứ hai và thứ ba của thai kỳ có thể truyền qua giữa mẹ và thai nhi có thể gây ra những ảnh hưởng trên bào thai và trẻ sơ sinh như bệnh vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazide không nên được sử dụng cho bệnh nhân có phù do thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm huyết áp ở nhau thai, không có tác dụng có lợi trong quá trình điều trị bệnh.

Không nên dùng hydrochlorothiazide cho tăng huyết áp nguyên phát ở phụ nữ có thai trừ những trường hợp hiếm hoi mà không điều trị gì khác.

Phụ nữ cho con bú

Không có thông tin về việc sử dụng Losartan kali / Hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú. Hydrochlorothiazid được bài tiết trong sữa mẹ. Do đó, việc sử dụng Losartan kali/ Hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú sữa mẹ không được khuyến cáo. Những cách điều trị thay thế với hồ sơ an toàn được thiết lập tốt hơn trong thời kỳ cho con bú được ưu tiên hơn, đặc biệt trong khi chăm sóc trẻ sơ sinh hoặc trẻ non tháng.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu trên người

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu về những ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, khi lái xe hay vận hành máy móc, phải nhớ rằng chóng mặt hoặc buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi điều trị hạ huyết áp, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Losartan

Rifampicin và fluconazol được báo cáo làm giảm nồng độ chất chuyển hoá có hoạt tính. Hậu quả trên lâm sàng của tương tác này là chưa được đánh giá.

Cũng như với các thuốc chẹn angiotensin II hoặc tác dụng của nó, sử dụng đồng thời của thuốc lợi tiểu tiết kiệm Kali (ví dụ spironolactone, triamterene, amiloride), thực phẩm bổ sung kali, hoặc muối thay thế có chứa kali có thể làm tăng nồng độ kali trong máu. Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo.

Cũng như với các thuốc khác có ảnh hưởng đến thải trừ natri, thải trừ lithium có thể bị giảm. Vì vậy, nồng độ lithium nên được kiểm soát chặt chẽ nếu muối lithium được sử dụng đồng thời với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

Khi các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II được sử dụng đồng thời với NSAIDs (ví dụ thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic ở mức liều chống kết tập tiểu cầu) và các NSAIDs không chọn lọc, việc suy giảm hiệu quả hạ huyết áp có thể xảy ra. Sử dụng đồng thời các thuốc kháng angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu và NSAIDs có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm tồi tệ hơn chức năng thận, bao gồm suy thận cấp tính có thể xảy ra, và tăng nồng độ kali máu, đặc biệt ở bệnh nhân đã có

chức năng thận kém trước đó. Nên thận trọng khi phối hợp thuốc, đặc biệt trên người cao tuổi. Bệnh nhân nên được cung cấp nước đầy đủ và cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu phối hợp thuốc và định kỳ sau đó.

Trên một số bệnh nhân có tổn thương chức năng thận mà được điều trị với thuốc NSAIDs, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX2, sử dụng đồng thời với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có thể làm suy giảm chức năng thận hơn nữa. Những tác dụng này thường được hồi phục sau đó.

Những các thuốc khác có tác dụng hạ áp như thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, baclofene, amifostine: sử dụng đồng thời với những thuốc này làm giảm huyết áp, như là tác dụng chính hoặc phản ứng phụ, có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Dữ liệu trên thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng đồng thời các thuốc ACEI, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần số các phản ứng phụ cao hơn như là hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính) so sánh với việc sử dụng đơn lẻ các thuốc tác động lên hệ RAAS.

Hydrochlorothiazide

Khi sử dụng đồng thời, các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazide:

Rượu, barbiturates, thuốc ngủ hoặc thuốc chống trầm cảm: có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế đứng.

Thuốc điều trị đái tháo đường (gồm thuốc đường uống và insulin):

Điều trị với thuốc lợi tiểu thiazide có thể ảnh hưởng đến khả năng dung nạp glucose. Có thể cần chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường. Nên sử dụng thận trọng metformin bởi vì có nguy cơ nhiễm toan lactic do suy chức năng thận có thể xảy ra liên quan đến hydrochlorothiazide.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác: tăng các tác dụng phụ

Cholestyramine và nhựa colestipol:

Có thể suy giảm sự hấp thu hydrochlorothiazide do sự có mặt của nhựa trao đổi ion. Liều đơn của cholestyramine hoặc nhựa colestipol liên kết với hydrochlorothiazide làm giảm sự hấp thụ của nó từ đường tiêu hóa tương ứng lên đến 85% và 43%.

Corticosteroids, ACTH

Giảm điện giải, đặc biệt là chứng hạ kali máu.

Amin tăng huyết áp (ví dụ adrenaline):

Khả năng phản ứng giảm đối với các amine gây ra nhưng không đáng kể để cản ngừng sử dụng thuốc.

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

Có thể tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithium

Các thuốc lợi tiểu làm giảm sự giải phóng lithium qua thận và tăng nguy cơ độc tính lithi; không khuyến cáo sử dụng đồng thời.

Các sản phẩm thuốc được sử dụng trong điều trị bệnh gút (probenecid, sulfinpyrazone và allopurinol):

Cần điều chỉnh liều lượng các sản phẩm thuốc bài tiết acid uric niệu vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazone có thể là cần thiết. Dùng đồng thời thiazide có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn đối với allopurinol.

Các chất kháng cholinergic (ví dụ atropine, biperiden):

Tăng sinh khả dụng đối với thuốc lợi tiểu thiazid bằng cách giảm nhu động dạ dày ruột và tỷ lệ tháo rỗng dạ dày.

Các chất độc cytotoxic (ví dụ như cyclophosphamide, methotrexate):

Thiazid có thể làm giảm bài tiết các chất cytotoxic qua thận và tăng tác dụng ức chế tủy xương.

Salicylat:

Trong trường hợp liều cao salicylat, hydrochlorothiazide có thể làm tăng độc tính của salicylat lên hệ thần kinh trung ương.

Methyldopa:

Đã có những báo cáo riêng biệt về thiếu máu tan huyết xảy ra khi dùng đồng thời hydrochlorothiazide và methyldopa.

Cyclosporine:

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

Digitalis glycosides:

Giảm kali máu hoặc giảm magie máu do thuốc lợi tiểu thiazide có thể giúp khởi phát các rối loạn nhịp tim do digitalis gây ra.

Sản phẩm thuốc ảnh hưởng bởi rối loạn kali máu:

Theo dõi định kì nồng độ kali máu và ECG được khuyến cáo khi losartan/hydrochlorothiazide được sử dụng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng bởi rối loạn kali máu (ví dụ digitalis glycosides và thuốc chống loạn nhịp) và theo sau bởi xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất trái): – gây ra bởi một số sản phẩm thuốc (bao gồm một số thuốc chống loạn nhịp), hạ kali máu là một yếu tố dẫn đến xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất trái):

- Thuốc chống loạn nhịp loại Ia (ví dụ quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
- Thuốc chống loạn nhịp loại III (ví dụ: amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Một số thuốc chống loạn thần (ví dụ thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Các thuốc khác (ví dụ bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV).

Muối canxi:

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

Tương tác thuốc trong phòng thí nghiệm:

Bởi vì những ảnh hưởng lên chuyển hoá canxi, thiazides có thể gây trở ngại cho các xét nghiệm về chức năng tuyến cận giáp.

Carbamazepine:

Nguy cơ triệu chứng giảm natri huyết. Cần giám sát lâm sàng và sinh học.

Iodine cần quang:

Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu gây ra, nguy cơ bị suy thận cấp tăng lên, đặc biệt khi sử dụng liều cao của sản phẩm chứa iốt.

Bệnh nhân nên được cấp đủ dịch trước khi dùng thuốc.

Amphotericin B (đường tiêu hóa), corticosteroid, ACTH, thuốc nhuận tràng, hoặc glycyrrhizin (có trong cam thảo):

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất theo quy ước sau:

Rất thường gặp: $\geq 1/10$

Thường gặp: $\geq 1/100, < 1/10$

Ít gặp: $\geq 1 / 1.000, \leq 1/100$

Hiếm gặp: $\geq 1 / 10.000, \leq 1 / 1.000$

Rất hiếm gặp: $\leq 1 / 10.000$

Không biết: không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với muối losartan kali và hydrochlorothiazide, không có phản ứng bất thường đặc biệt nào đối với sự phối hợp này được quan sát. Các phản ứng có hại đã được giới hạn trong những nghiên cứu trước đó đã được quan sát với muối kali của losartan và / hoặc hydrochlorothiazide.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trên bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát, chóng mặt là phản ứng phụ duy nhất được báo cáo là liên quan đến thuốc xảy ra với tỷ lệ nhiều hơn placebo ở 1% hoặc nhiều hơn ở bệnh nhân điều trị với losartan và hydrochlorothiazide.

Bên cạnh những tác dụng trên, những phản ứng phụ được báo cáo sau khi thuốc được đưa ra thị trường.

Rối loạn gan mật

Hiếm gặp: viêm gan

Xét nghiệm

Hiếm gặp: tăng kali máu, ALT tăng cao.

Các phản ứng phụ khác có thể gặp phải với một trong các thành phần riêng lẻ và có thể là phản ứng phụ tiềm tàng với losartan potassium / hydrochlorothiazide như sau:

Losartan

Rối loạn hệ máu và bạch huyết

Ít gặp: thiếu máu, ban xuất huyết Henoch Schonlein, bầm máu, tan huyết.

Rối loạn hệ miễn dịch

Hiếm gặp: phản ứng phản vệ, phù mạch, nổi mề đay.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hoá

Ít gặp: chán ăn, gout.

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: mất ngủ

Ít gặp: kích động, rối loạn lo âu, bệnh tâm thần hoang loạn, nhầm lẫn, trầm cảm, bất thường về giấc mơ, rối loạn giấc ngủ, buồn ngủ, suy giảm trí nhớ.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: đau đầu, chóng mặt.

Ít gặp: căng thẳng, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại vi, run, đau nửa đầu, ngất.

Rối loạn mắt

Ít gặp: mờ mắt, đỏ / châm chích vào mắt, viêm kết mạc, giảm tầm nhìn.

Rối loạn tai và ốc tai

Ít gặp: chóng mặt, ù tai.

Rối loạn tim:

Ít gặp: hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng, đau xương ức, đau thắt ngực, block nhĩ thất độ II, biến cố mạch máu não, nhồi máu cơ tim, tim đập nhanh, loạn nhịp (rung tâm nhĩ, chậm nhịp xoang, nhịp tim nhanh, nhịp nhanh thất, rung tâm thất)

Rối loạn mạch máu

Ít gặp: viêm mạch

Rối loạn tâm thất, lồng ngực, trung thất

Thường gặp: ho, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nghẹt mũi, viêm xoang, rối loạn xoang mũi.

Ít gặp: đau họng, viêm họng, viêm thanh quản, khó thở, viêm phế quản phổi, tràn dịch màng phổi, viêm mũi dị ứng, tắc nghẽn đường hô hấp.

Rối loạn đường tiêu hoá

Thường gặp: đau bất thường, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu.

Ít gặp: táo bón, đau răng, khô miệng, đầy hơi, viêm dạ dày, nôn.

Rối loạn gan mật:

Không rõ: bất thường chức năng gan.

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: rụng tóc, viêm da, khô da, ban đỏ, đỏ da, nhạy cảm với ánh sáng, ngứa, phát ban, nổi mề đay, đỏ mô mỡ.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: chuột rút cơ bắp, đau lưng, đau chân, đau cơ.

Ít gặp: đau tay, sưng khớp, đau khớp gối, đau cơ xương, đau vai, cứng khớp, đau khớp, viêm khớp, đau khớp háng, đau cơ, suy nhược cơ.

Không rõ: tiêu cơ vân.

Rối loạn thận và đường tiểu:

Thường gặp: suy thận.

Ít gặp: chứng tiểu đêm, tiểu thường xuyên, nhiễm trùng đường tiểu.

Rối loạn ngực và hệ sinh sản

Ít gặp: Giảm ham muốn, rối loạn chức năng cương dương/liệt dương.

Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc

Thường gặp: suy nhược, mệt mỏi, đau ngực.

Ít gặp: phù mắt, phù, cúm.

Xét nghiệm:

Thường gặp: tăng kali máu, giảm haematocrit và haemoglobin mức độ trung bình, giảm glucose máu.

Ít gặp: tăng nhẹ nồng độ urê và creatinine.

Rất hiếm gặp: tăng enzym gan và bilirubin.

Hydrochlorothiazide

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Ít gặp: mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản do suy tủy xương, thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch

Hiếm gặp: phản ứng phản vệ.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hoá

Ít gặp: chán ăn, tăng đường huyết, tăng acid uric máu, hạ kali máu, hạ natri huyết.

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: chứng đau đầu.

Rối loạn về mắt

Thường gặp: mờ mắt thoáng qua, vàng mắt.

Rối loạn mạch máu

Ít gặp: Viêm mạch vòng mạc hoại tử (viêm mạch, viêm mạch máu dưới da)

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Ít gặp: Suy hô hấp bao gồm viêm phổi và phù phổi.

Rối loạn đường tiêu hoá

Ít gặp: viêm tuyến nước bọt, co thắt, kích ứng dạ dày, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, táo bón.

Rối loạn gan mật

Ít gặp: vàng da (ứ mật ở gan), viêm tụy.

Rối loạn da và cấu trúc dưới da

Ít gặp: nhạy cảm với ánh sáng, nổi mề đay, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Không rõ: lupus ban đỏ.

Rối loạn xương khớp và mô liên kết

Ít gặp: chuột rút cơ bắp

Rối loạn thân và tiết niệu

Ít gặp: glucose niệu, viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận, suy chức năng thận.

Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc

Ít gặp: cúm, chóng mặt.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ về bất kỳ tác dụng không mong muốn nào gặp phải khi sử dụng thuốc, kể cả các tác dụng không được liệt kê trên đây.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin cụ thể về điều trị quá liều với losartan / hydrochlorothiazid. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cần ngừng thuốc Losartan kali / Hydrochlorothiazid và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Các giải pháp đề xuất bao gồm gây nôn nếu bệnh nhân mới uống thuốc gần đây và điều chỉnh mất nước, mất cân bằng điện giải, hôn mê ở gan và hạ huyết áp bằng các biện pháp thích hợp.

Losartan

Có dữ liệu hạn chế về việc sử dụng quá liều ở người. Biểu hiện thông thường của quá liều sẽ là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; Nhịp tim chậm có thể xảy ra do kích thích đối giao cảm. Nếu xuất hiện triệu chứng hạ huyết áp, nên điều trị hỗ trợ.

Cả losartan lẫn chất chuyển hóa có hoạt tính đều không thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Hydrochlorothiazid

Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất được quan sát là những 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 digitalis cũng được dùng, hạ kali máu có thể làm trầm trọng thêm loạn nhịp tim.

Mức độ hydrochlorothiazid được loại bỏ bằng thẩm tách máu chưa được biết đến.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

Đặc tính dược lực học:

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

Losartan-Hydrochlorothiazid

Hai thành phần Losartan và Hydrochlorothiazid đã cho thấy tác động hiệp lực lên việc giảm huyết áp, làm giảm huyết áp ở mức độ cao hơn chỉ một trong hai thành phần. Hiệu quả này được cho là kết quả của các tác động tự nhiên của cả hai thành phần. Hơn nữa, do tác dụng lợi tiểu của nó, hydrochlorothiazid làm tăng hoạt tính renin trong huyết thanh, tăng tiết aldosteron, làm giảm kali huyết thanh, và tăng nồng độ angiotensin II. Cơ chế của losartan ngăn chặn tất cả các hoạt động sinh lý có liên quan của angiotensin II và thông qua ức chế aldosteron có thể làm giảm sự mất kali liên quan đến thuốc lợi tiểu.

Losartan đã được chứng minh là có tác dụng tăng acid uric trong nước tiểu nhẹ và thoáng qua. Hydrochlorothiazid đã được chứng minh là làm tăng acid uric máu nhẹ; sự kết hợp của losartan và hydrochlorothiazid có xu hướng làm giảm đi sự tăng acid uric trong máu do thuốc lợi tiểu gây ra.

Tác dụng hạ huyết áp của Losartan/Hydrochlorothiazide được kéo dài trong khoảng 24 giờ. Trong các nghiên cứu lâm sàng kéo dài ít nhất 1 năm, tác dụng hạ huyết áp được duy trì khi tiếp tục sử dụng thuốc. Mặc dù làm giảm đáng kể huyết áp, việc dùng Losartan/Hydrochlorothiazide không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể lên nhịp tim. Trong các thử nghiệm lâm sàng, sau khi dùng thuốc ở mức liều losartan 50 mg/ hydrochlorothiazide 12.5 mg trong 12 tuần, mức huyết áp tâm trương thấp nhất được giảm trung bình lên đến 13,2 mmHg.

Losartan/ Hydrochlorothiazid hiệu quả trong việc làm giảm huyết áp ở nam và nữ, người da đen và người da màu và da trắng, ở bệnh nhân trẻ tuổi (<65 tuổi), người già (> 65 tuổi) và có hiệu quả ở tất cả các mức tăng huyết áp.

Losartan

Losartan là chất đối kháng thụ thể angiotensin-II tổng hợp (loại AT1). Angiotensin II, một chất co mạch mạnh, là hóc môn hoạt động chính của hệ thống renin-angiotensin và là yếu tố quyết định quan trọng cho sinh lý bệnh học của tăng huyết áp. Angiotensin II gắn kết với thụ thể AT1 được tìm thấy trong nhiều mô (ví dụ cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận, thận và tim) và tạo ra các tác động sinh học quan trọng, bao gồm co mạch và giải phóng aldosteron. Angiotensin II cũng kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn.

Losartan chẹn chọn lọc thụ thể AT1. Trong thử nghiệm in vitro và in vivo, losartan và chuyển hóa axit carboxylic có hoạt tính E-3174 ngăn chặn tất cả hoạt động sinh lý có liên quan của angiotensin II, bao gồm nguồn gốc hoặc chu trình tổng hợp của nó.

Losartan không có tác dụng chủ vận cũng không ngăn chặn các thụ thể hormone khác hoặc các kênh vận chuyển ion quan trọng trong điều hòa tim mạch. Hơn thế nữa, losartan không ức chế enzym ACE (kininase II), enzym này có tác dụng phân hủy bradykinin. Kết quả là không có sự gia tăng các tác dụng không mong muốn qua trung gian bradykinin.

Khi sử dụng losartan, việc loại bỏ angiotensin II gây ra feedback ngược lên sự bài tiết rennin dẫn tới hoạt tính renin tăng lên (PRA). Tăng PRA dẫn tới tăng nồng độ angiotensin II trong huyết tương. Mặc dù vậy, tác dụng hạ huyết áp và ức chế nồng độ aldosteron vẫn được duy trì, cho thấy hiệu quả ức chế thụ thể angiotensin II. Sau khi ngừng thuốc losartan, giá trị PRA và angiotensin II giảm trong vòng 3 ngày về tới giá trị ban đầu.

Cả losartan và chất chuyển hóa hoạt tính chủ yếu của nó có ái lực lớn hơn nhiều đối với thụ thể AT1 so với thụ thể AT2. Chất chuyển hóa có hoạt tính hoạt động mạnh hơn rất nhiều so với losartan từ 10 đến 40 trên thể trọng.

Trong nghiên cứu được thiết kế đặc biệt để đánh giá tần suất ho trên các bệnh nhân được điều trị với losartan so sánh với bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế men chuyển (ACEI), tần suất ho được báo cáo bởi bệnh nhân được điều trị với losartan hoặc hydrochlorothiazide là tương đương và ít hơn rất nhiều so với các bệnh nhân được điều trị với ACEI. Ngoài ra trong một phân tích tổng thể gồm 16 thử nghiệm lâm sàng mù đôi trên 4131 bệnh nhân, tần suất ho được báo cáo tự phát bởi bệnh nhân được điều trị với losartan là tương đương (3,1%) với các bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (2,6%) hoặc hydrochlorothiazide (4,1%), so sánh với tần suất trong nhóm sử dụng ACEI là 8,8%.

Trên các bệnh nhân tăng huyết áp không mắc kèm bệnh tiểu đường có protein niệu, sử dụng losartan kali làm giảm đáng kể protein niệu, phân số bài tiết của albumin và IgG. Losartan duy trì tỷ lệ lọc cầu thận và giảm phân số lọc. Nhìn chung losartan làm giảm nồng độ acid uric trong huyết tương (thường < 0,4 mg/dL), tác dụng này vẫn được duy trì trong điều trị mạn tính.

Losartan không có tác dụng trên phản xạ tự động và không ảnh hưởng lâu dài đến norepinephrine huyết tương.

Trên các bệnh nhân có suy thất trái, mức liều 25 mg và 50 mg losartan tạo ra huyết động dương tính và các hiệu ứng thần kinh thần kinh đặc trưng bởi sự tăng trong các chỉ số tim mạch và giảm áp suất mao mạch phổi, sự đề kháng mạch máu hệ thống, áp lực động mạch toàn thân, nhịp tim và giảm nồng độ aldosterone và norepinephrine trong tuần hoàn tương ứng.

Sự xuất hiện các phản ứng hạ huyết áp là liên quan đến mức liều trên những bệnh nhân suy tim này.

Nghiên cứu trên tăng huyết áp

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, dùng losartan một lần/ngày cho các bệnh nhân có tăng huyết áp nguyên phát từ nhẹ đến trung bình giúp làm giảm đáng kể huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương. Đo huyết áp 24 giờ sau khi dùng thuốc từ 5 – 6 giờ chứng minh hiệu quả giảm huyết áp kéo dài trên 24 giờ; nhịp tim tự nhiên hàng ngày được duy trì. Tác dụng giảm huyết áp máu ở cuối liều là khoảng 70 – 80% tác dụng quan sát được sau 5- 6 giờ dùng thuốc.

Việc ngưng dùng losartan ở bệnh nhân tăng huyết áp đã không làm tăng huyết áp đột ngột (sự dội lại). Mặc dù có dấu hiệu giảm huyết áp, Losartan không có ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng lên nhịp tim.

Losartan có hiệu quả tương đương ở nam giới và nữ giới, và ở người trẻ tuổi (dưới 65 tuổi) và bệnh nhân cao tuổi có tăng huyết áp.

Nghiên cứu LIFE

Nghiên cứu can thiệp bằng Losartan để giảm hậu quả trên người bệnh tăng huyết áp là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù ba, nghiên cứu có kiểm soát – tích cực được thực hiện trên 9193 bệnh nhân tuổi từ 55 đến 88 có phì đại thất trái ghi nhận trên ECG. Các bệnh nhân được nhận ngẫu nhiên losartan 50 mg hoặc atenolol 50 mg một lần/ngày. Nếu chưa đạt được mức huyết áp mục tiêu (<140/90 mmHg), dùng thêm hydrochlorothiazide (12,5 mg), và sau đó, nếu cần thiết, liều của losartan hoặc atenolol được tăng lên đến 100mg một lần/ngày. Các tác nhân hạ huyết áp khác, ngoại trừ thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng angiotensin II hoặc thuốc chẹn beta được phối hợp thêm nếu cần thiết để đạt được mức huyết áp mục tiêu. Thời gian theo dõi trung bình là 4,8 năm.

Hậu quả chính trên lâm sàng là bệnh suất và tử vong do tim mạch được đánh giá bởi sự giảm tỷ lệ phối hợp của tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Huyết áp giảm đáng kể được ghi nhận tương tự ở cả hai nhóm. Điều trị với losartan giúp giảm 13,0% nguy cơ gây hậu quả chính ($p=0.021$, 95 % CI= 0.77-0.98) so với các bệnh nhân điều trị bằng atenolol. Nó cũng giúp làm giảm tỷ lệ mắc đột quỵ. Điều trị bằng losartan giúp làm giảm nguy cơ đột quỵ tới 25% so sánh với atenolol ($p=0.001$ 95% CI= 0.63-0.89). Tỷ lệ tử vong tim mạch và nhồi máu cơ tim là không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm điều trị.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid là thuốc lợi tiểu thiazid. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazid chưa được biết đầy đủ. Thiazid tác động đến các cơ chế tái hấp thu điện giải của ống thận, làm tăng trực tiếp sự bài tiết natri và clorid với lượng tương đương. Tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết thanh, làm tăng hoạt tính renin huyết thanh và tăng tiết aldosterone, do đó tăng kali trong nước tiểu và mất bicarbonat và giảm kali huyết thanh. Thụ thể angiotensin II làm trung gian tác động của hệ renin-aldosterone và vì vậy việc dùng chung một chất đối kháng thụ thể angiotensin II có xu hướng giảm sự mất kali liên quan với các thuốc lợi tiểu thiazid.

Sau khi dùng đường uống, thuốc lợi tiểu bắt đầu trong vòng 2 giờ, đạt đỉnh trong khoảng 4 giờ và kéo dài khoảng 6 đến 12 giờ, hiệu quả hạ huyết áp kéo dài lên đến 24 giờ.

Đặc tính dược động học

Losartan kali

Hấp thu

Sau khi uống, losartan được hấp thu tốt và trải qua quá trình chuyển hóa lần đầu, tạo thành chất chuyển hoá acid carboxylic có hoạt tính và các chất chuyển hoá không có hoạt tính khác. Sinh khả dụng toàn thân của losartan là khoảng 33%. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan và chất chuyển hoá hoạt tính của nó đạt được tương ứng trong 1 giờ và trong 3-4 giờ. Không có sự khác biệt lâm sàng đáng kể về nồng độ thuốc trong huyết tương khi thuốc được uống cùng với một bữa ăn tiêu chuẩn.

Phân bố

Losartan

Cả losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính đều có tỷ lệ liên kết với protein huyết tương $\geq 99\%$, chủ yếu là albumin. Thể tích phân bố của losartan là 34 lít. Nghiên cứu trên chuột cho thấy rằng lượng losartan đi qua hàng rào máu não rất thấp.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide đi qua nhau thai, nhưng không đi qua hàng rào máu não và được bài tiết vào trong sữa mẹ.

Sinh khả dụng

Losartan

Khoảng 14% liều thuốc đường tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống được chuyển hoá thành dạng chuyển hoá có hoạt tính. Sau khi uống hoặc tiêm losartan kali đánh dấu phóng xạ ^{14}C lưu thông trong huyết tương chủ yếu là do losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó. Sự chuyển hoá tối thiểu losartan thành chất chuyển hoá có hoạt tính đã được quan sát thấy ở khoảng một phần trăm số bệnh nhân được nghiên cứu.

Cùng với các chất chuyển hoá có hoạt tính, các chất chuyển hoá không có hoạt tính được tạo thành, bao gồm hai chất chuyển hoá chính được hình thành bởi hydroxyl hóa của chuỗi bên butyl và một chất chuyển hoá phụ, tetrazole glucuronide N-2.

Thải trừ

Losartan

Độ thanh thải trong huyết tương của losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính tương ứng là khoảng 600 mL/phút và 50 mL/phút. Độ thanh thải qua thận của losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính là tương ứng khoảng 74 mL/phút and 26 mL/phút. Sau khi dùng đường uống, khoảng 4% liều được thải trừ dưới dạng không chuyển hoá và khoảng 6% liều được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng chuyển hoá có hoạt tính. Dược động học của Losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó là tuyến tính với mức liều losartan kali đường uống lên tới 200 mg.

Sau khi uống, nồng độ trong huyết tương của losartan và các chất chuyển hoá có hoạt tính giảm nhiều lần với thời gian bán thải cuối cùng là tương ứng khoảng 2 giờ và 6 – 9 giờ.

Sau liều 100 mg một lần/ngày, cả losartan và các chất chuyển hoá có hoạt tính của nó đều không bị tích lũy đáng kể trong huyết tương.

Losartan và các chất chuyển hoá của nó được thải trừ qua đường mật và qua nước tiểu.

Sau khi uống một liều losartan được đánh dấu ^{14}C ở nam giới, khoảng 35% chất phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 58% được tìm thấy trong phân.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide không được chuyển hoá nhưng được thải trừ nhanh chóng qua thận. Khi nồng độ thuốc trong huyết tương được theo dõi trong ít nhất 24 giờ, thời gian bán thải trong huyết tương được quan sát thấy thay đổi trong khoảng từ 5,6 đến 14,8 giờ. Ít nhất khoảng 61% liều thuốc đường uống được thải trừ ở dạng không chuyển hoá trong vòng 24 giờ.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân lớn tuổi

Losartan-Hydrochlorothiazid

Nồng độ losartan trong huyết thanh và chất chuyển hoá hoạt tính của nó và sự hấp thu hydrochlorothiazid ở bệnh nhân tăng huyết áp lớn tuổi không khác biệt đáng kể so với những bệnh nhân tăng huyết áp trẻ tuổi.

Trẻ em

Losartan

Dược động học của losartan đã được nghiên cứu ở 50 trẻ em tăng huyết áp trên 1 tháng đến dưới 16 tuổi sau khi uống 1 lần/ ngày là khoảng 0,54 đến 0,77 mg / kg losartan (liều trung bình).

Kết quả cho thấy chất chuyển hoá hoạt tính được hình thành từ losartan ở mọi lứa tuổi. Kết quả cho thấy các thông số dược động học của losartan gần như tương tự ở trẻ sơ sinh và trẻ mới biết đi, trẻ mẫu giáo, trẻ vị thành niên và thanh thiếu niên. Các thông số dược động học của chất chuyển hoá khác nhau ở mức độ lớn hơn giữa các nhóm tuổi. Khi so sánh trẻ em ở lứa tuổi mẫu giáo với thanh

thiếu niên, những khác biệt này đã có ý nghĩa thống kê. Đối với trẻ sơ sinh / trẻ mới biết đi, sự khác biệt này tương đối cao.

Giới tính

Nồng độ losartan trong huyết thanh cao gấp đôi ở bệnh nhân nữ tăng huyết áp hơn bệnh nhân nam, nhưng nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính tương tự ở bệnh nhân nam và nữ.

Suy thận

Losartan

Sau khi uống, nồng độ trong huyết thanh và AUC của losartan và chất chuyển hoá hoạt tính của nó tăng 50-90% ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Cả losartan lẫn chất chuyển hóa có hoạt tính đều không thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Hydrochlorothiazid

Sau khi uống, AUC của hydrochlorothiazid tăng tương ứng 70 và 700% đối với bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ

Sử dụng các phác đồ điều trị thông thường với losartan kali và hydrochlorothiazid miễn là độ thanh thải creatinin của bệnh nhân lớn hơn 30 ml/ phút. Tính an toàn và hiệu quả của losartan kali và hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/ phút) chưa được xác định.

Suy gan

Losartan

Sau khi uống, ở bệnh nhân xơ gan do rượu nhẹ đến trung bình, nồng độ losartan và chất chuyển hóa hoạt tính trong huyết thanh tương ứng cao gấp 5 lần và 1,7 lần so với những người nam tình nguyện trẻ. So với các bệnh nhân bình thường, độ thanh thải của losartan ở bệnh nhân suy gan là thấp hơn khoảng 50%, và sinh khả dụng đường uống là gấp đôi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và ẩm mốc.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP 39

SẢN XUẤT BỞI:



RPG LIFE SCIENCES LIMITED

3102/A, G.I.D.C. Estate,
Ankleshwar - 393 002, Dist: Bharuch, Gujarat Sate, Ấn Độ



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Văn Hạnh

