



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DỰ KIẾN LƯU HÀNH



Rx

LOSAAZID 100/25

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Losartan potassium.....100 mg
Hydrochlorothiazide.....25 mg

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, pregelatinized starch, magnesium stearate, hypromellose, talc, polyethylene glycol, titanium dioxide, quinoline yellow lake.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén hình oval, bao phim màu vàng nhạt đến vàng, hai mặt khum tròn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định trong điều trị tăng huyết áp vô căn ở bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp khi dùng đơn trị liệu losartan hoặc hydrochlorothiazide.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.
Có thể dùng cùng với các thuốc trị tăng huyết áp khác.
Nên nuốt nguyên viên với một cốc nước.
Có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều dùng:

Tăng huyết áp

Losartan và hydrochlorothiazide (HCTZ) không được sử dụng như liệu pháp khởi đầu nhưng được dùng cho những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp chỉ bằng losartan potassium hoặc hydrochlorothiazide.
Khuyến cáo hiệu chỉnh liều với từng thành phần riêng lẻ (losartan và hydrochlorothiazide).
Khi thích hợp về mặt lâm sàng, có thể cân nhắc chuyển trực tiếp từ đơn trị liệu sang phối hợp cố định ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng.
Liều duy trì thông thường là losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg mỗi ngày (hàm lượng viên LOSAAZID 100/25 không phù hợp với liều dùng này, nên sử dụng sản phẩm khác có hàm lượng phù hợp hơn).



Nếu không đáp ứng đủ với liều 50 mg/12,5 mg, có thể tăng liều lên losartan 100 mg/HCTZ 25 mg (1 viên LOSAAZID 100/25) một lần mỗi ngày. Liều tối đa là 100 mg/25 mg mỗi ngày. Thông thường, tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 3 – 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân thẩm phân máu

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (tức là độ thanh thải creatinine 30 – 50 ml/phút). Thuốc viên kết hợp losartan và hydrochlorothiazide không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân thẩm phân máu. Không được sử dụng phối hợp losartan/HCTZ ở bệnh nhân suy thận nặng (tức là độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút).

Sử dụng ở bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch

Tình trạng giảm thể tích và/hoặc thiếu hụt natri nên được điều chỉnh trước khi sử dụng phối hợp losartan/HCTZ.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định sử dụng phối hợp losartan/HCTZ ở bệnh nhân suy gan nặng.

Sử dụng ở người cao tuổi

Thông thường, không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Trẻ em

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

Chưa có kinh nghiệm sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên. Do đó, không nên dùng losartan/hydrochlorothiazide cho trẻ em và thanh thiếu niên.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với losartan, các chất dẫn xuất từ sulphonamide (như hydrochlorothiazide) hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Hạ kali máu hoặc tăng calci máu kháng trị.

Suy gan nặng; ứ mật và các rối loạn tắc nghẽn đường mật.

Hạ natri máu kháng trị.

Tăng acid uric máu/bệnh gút có triệu chứng.

Phụ nữ có thai ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút).

Vô niệu.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời phối hợp losartan/HCTZ với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 m²).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Losartan

Phù mạch

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

Phù mạch ruột

Đã có báo cáo về phù mạch ruột ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm cả losartan. Những bệnh nhân này xuất hiện các triệu chứng đau bụng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Các triệu chứng thuyên giảm sau khi ngừng sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Nếu được chẩn đoán phù mạch ruột, nên ngừng losartan và tiến hành theo dõi thích hợp cho đến khi các triệu chứng biến mất hoàn toàn.

Hạ huyết áp và giảm thể tích nội mạch

Hạ huyết áp có triệu chứng, đặc biệt sau liều đầu tiên, có thể xảy ra ở bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc thiếu hụt natri do liệu pháp lợi tiểu mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn ói. Các tình trạng này cần được điều chỉnh trước khi sử dụng phối hợp losartan/HCTZ.

Mất cân bằng điện giải

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

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

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, phối hợp losartan/HCTZ cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử suy gan nhẹ đến trung bình. Chưa có kinh nghiệm điều trị với losartan ở bệnh nhân suy gan nặng. Do đó, chống chỉ định sử dụng phối hợp losartan/HCTZ ở bệnh nhân suy gan nặng.

Suy giảm chức năng thận

Do tác động ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone, đã có báo cáo về sự thay đổi chức năng thận, bao gồm cả suy thận (đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hệ renin-angiotensin-aldosterone như bệnh nhân suy tim nặng hoặc rối loạn chức năng thận từ trước).

Tương tự như các thuốc ảnh hưởng lên hệ renin-angiotensin-aldosterone khác, sự gia tăng nồng độ urê máu và creatinine huyết thanh cũng đã được ghi nhận ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch một bên; những thay đổi chức năng thận này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị. Losartan cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên.

Ghép thận

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

Tăng aldosterone nguyên phát

Bệnh nhân bị tăng aldosterone nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc trị tăng huyết áp có cơ chế tác động thông qua ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, không khuyến cáo sử dụng phối hợp losartan/HCTZ cho nhóm bệnh nhân này.



Bệnh động mạch vành và bệnh mạch máu não

Trong tư như các thuốc trị tăng huyết áp khác, tình trạng hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Suy tim

Ở bệnh nhân suy tim (kèm hoặc không kèm suy thận), cũng như các thuốc khác tác động lên hệ renin-angiotensin, losartan có nguy cơ gây ra 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

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

Khác biệt chủng tộc

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, losartan và các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin khác dường như kém hiệu quả hơn trong việc hạ huyết áp ở người da đen so với người không phải da đen, có thể do người da đen thường có mức renin trong máu thấp hơn.

Thai kỳ

Không nên bắt đầu điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA) trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA được coi là thực sự cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang dùng các thuốc hạ huyết áp thay thế có dữ liệu an toàn đã được xác định để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, cần ngưng điều trị bằng AIIRA ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu sử dụng liệu pháp thay thế.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn 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 phong bế kép RAAS thông qua việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu liệu pháp phong bế kép được coi là thực sự cần thiết, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và cần theo dõi thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Hydrochlorothiazide

Hạ huyết áp và mất cân bằng điện giải/dịch

Cũng như tất cả các liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác, hạ huyết áp có 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 giảm thể tích, hạ natri máu, nhiễm kiềm do hạ clo máu, hạ magie máu hoặc hạ kali máu, những tình trạng này có thể xảy ra trong các đợt tiêu chảy hoặc nôn mửa xen kẽ. Cần kiểm tra định kỳ nồng độ điện giải trong huyết thanh ở những bệnh nhân này trong các khoảng thời gian phù hợp. Hạ natri máu hòa loãng có thể xảy ra ở bệnh nhân bị phù trong thời tiết nắng nóng.



Ảnh hưởng đến chuyển hóa và nội tiết

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

Thiazide có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và có thể gây tăng nhẹ nồng độ calci huyết thanh một cách gián đoạn. Tăng calci máu rõ rệt có thể là dấu hiệu của cường cận giáp tiềm ẩn. Cần ngừng sử dụng thiazide trước khi tiến hành các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

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. Do losartan làm giảm acid uric, nên việc kết hợp losartan với hydrochlorothiazide giúp 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 tăng nhãn áp góc đóng thứ phát:

Thuốc sulfonamide hoặc dẫn xuất sulfonamide có thể gây ra phản ứng đặc ứng dẫn đến tràn dịch màng mạch kèm theo khiếm khuyết thị trường, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính tình trạng giảm thị lực đột ngột hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Nếu không được điều trị, tăng nhãn áp góc đóng cấp có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Biện pháp điều trị chính là ngừng dùng thuốc càng sớm càng tốt. 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 dẫn đến tăng nhãn áp góc đóng cấp có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

Độc tính hô hấp cấp tính

Đã có báo cáo rất hiếm về các trường hợp nghiêm trọng độc hô hấp cấp, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) sau khi dùng hydrochlorothiazide. Phù phổi thường tiến triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi dùng hydrochlorothiazide. Ở giai đoạn khởi phát, các triệu chứng bao gồm khó thở, sốt, suy giảm chức năng phổi và hạ huyết áp. Nếu nghi ngờ chẩn đoán ARDS, nên ngừng sử dụng phối hợp losartan/HCTZ và tiến hành điều trị thích hợp. Không được dùng hydrochlorothiazide cho những bệnh nhân đã từng bị ARDS sau khi dùng hydrochlorothiazide.

Suy gan

Cần thận trọng khi sử dụng thiazide ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển vì thuốc có thể gây ứ mật trong gan, ngoài ra những thay đổi nhỏ về cân bằng dịch và điện giải có thể gây hôn mê gan.

Chống chỉ định sử dụng phối hợp losartan/HCTZ ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Ung thư da không hắc tố

Nguy cơ gia tăng ung thư da không hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] liên quan đến liều tích lũy tăng dần của hydrochlorothiazide đã được ghi nhận trong hai nghiên cứu dịch tễ học từ Cơ quan đăng ký ung thư quốc gia Đan Mạch. Tác động nhạy cảm với ánh sáng của hydrochlorothiazide có thể là một cơ chế gây ra NMSC.



Bệnh nhân dùng hydrochlorothiazide cần được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và khuyến cáo kiểm tra da thường xuyên để phát hiện các tổn thương mới, cũng như nhanh chóng báo cáo bất kỳ tổn thương da nghi ngờ nào. Các biện pháp phòng ngừa có thể bao gồm hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và trong trường hợp tiếp xúc, cần sử dụng biện pháp bảo vệ đầy đủ nhằm giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da nghi ngờ nên được kiểm tra kịp thời, có thể bao gồm xét nghiệm mô học sinh thiết. Việc sử dụng hydrochlorothiazide cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã từng mắc NMSC.

Khác

Ở bệnh nhân đang dùng thiazide, phản ứng quá mẫn có thể xảy ra dù có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Các trường hợp làm nặng thêm hoặc khởi phát lupus ban đỏ hệ thống đã được ghi nhận khi sử dụng thiazide.

Cảnh báo tá dược

Do thuốc có lactose vì vậy thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có tăng galactose máu bẩm sinh hoặc kém hấp thu glucose và galactose, hoặc có hội chứng thiếu hụt enzyme lactase (bệnh chuyển hóa hiếm gặp).

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA):

Không khuyến cáo sử dụng AIIRA trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai khi phơi nhiễm với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu thai kỳ vẫn chưa có kết luận rõ ràng; tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng tăng nhẹ nguy cơ. Mặc dù chưa có dữ liệu dịch tễ học kiểm soát nguy cơ của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA), nhưng vẫn có thể tồn tại những nguy cơ tương tự đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA là thực sự cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên chuyển sang dùng các thuốc hạ huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn được xác định để sử dụng trong thai kỳ. Khi phát hiện có thai, cần ngừng ngay AIIRA và nếu thích hợp, nên bắt đầu sử dụng liệu pháp thay thế.

Việc phơi nhiễm với AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ được biết là có thể gây độc đối với thai nhi (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp và tăng kali máu).

Nếu bệnh nhân đã phơi nhiễm với AIIRA từ ba tháng giữa thai kỳ trở đi, nên thực hiện siêu âm để kiểm tra chức năng thận và hộp sọ thai nhi.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã sử dụng AIIRA cần được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazide:

Kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng hydrochlorothiazide trong thai kỳ còn hạn chế, đặc biệt là trong 3 tháng đầu. Các nghiên cứu trên động vật vẫn chưa đầy đủ.

Hydrochlorothiazide đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý, việc sử dụng hydrochlorothiazide trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ có thể làm giảm tưới máu nhau thai và thai nhi đồng thời gây ra các tác động có hại cho thai nhi và trẻ sơ sinh như



vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazide để điều trị phù thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai, mà không mang lại lợi ích cho điều trị.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazide để điều trị tăng huyết áp vô căn ở phụ nữ mang thai, trừ những trường hợp hiếm không thể áp dụng phương pháp điều trị khác.

Phụ nữ cho con bú

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA)

Do chưa có dữ liệu về việc sử dụng phối hợp losartan/HCTZ trong thời kỳ cho con bú, không khuyến cáo sử dụng phối hợp này và nên ưu tiên các liệu pháp thay thế tốt hơn có dữ liệu an toàn đã được xác định, đặc biệt là đối với trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide được bài tiết vào sữa mẹ với một lượng nhỏ. Thiazide liều cao có thể gây lợi tiểu mạnh, làm giảm tiết sữa. Không khuyến cáo sử dụng phối hợp losartan/HCTZ trong thời kỳ cho con bú. Nếu cần thiết phải dùng phối hợp losartan/HCTZ trong giai đoạn này, nên sử dụng với liều thấp nhất có thể.

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

Chưa tiến hành nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc cần lưu ý rằng có thể bị chóng mặt hoặc buồn ngủ khi sử dụng liệu pháp trị tăng huyết áp, đặc biệt khi khởi đầu điều trị hoặc khi tăng liều.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Losartan

Rifampicin và fluconazole đã được báo cáo là làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính. Ảnh hưởng lâm sàng của các tương tác này hiện chưa được đánh giá.

Cũng như các thuốc có tác dụng chẹn hoặc ức chế tác động của angiotensin II, việc sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: spironolactone, triamterene, amiloride) các chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc có khả năng làm tăng kali huyết thanh (ví dụ: các thuốc chứa trimethoprim) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời.

Cũng như các thuốc ảnh hưởng đến bài tiết natri khác, việc sử dụng đồng thời với lithium có thể làm giảm thải trừ lithium. Do đó, nếu dùng đồng thời muối lithium với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithium huyết thanh.

Khi thuốc đối kháng angiotensin II được dùng đồng thời với NSAID (bao gồm thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, acid acetylsalicylic ở liều kháng viêm và NSAID không chọn lọc), có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp. Việc sử dụng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu với NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận từ trước. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng kết hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bổ sung đủ nước và xem xét theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị đồng thời, cũng như định kỳ sau đó.



Ở một số bệnh nhân có chức năng thận suy giảm đang được điều trị bằng NSAID, bao gồm cả các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, việc dùng đồng thời với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có thể làm nặng thêm tình trạng suy thận. Tuy nhiên, các tác dụng này thường có thể hồi phục.

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua sự kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn xảy ra các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với khi sử dụng từng thuốc tác động lên hệ RAAS đơn lẻ.

Các thuốc khác có thể gây hạ huyết áp như thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc hướng thần, baclofen, amifostine: Dùng đồng thời với các thuốc này, dù là tác dụng chính hoặc tác dụng phụ, có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Nước ép bưởi chứa các thành phần ức chế enzyme CYP450 và có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị. Do đó, nên tránh uống nước ép bưởi trong khi dùng phối hợp losartan/HCTZ.

Hydrochlorothiazide

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

Rượu, barbiturate, thuốc gây nghiện hoặc thuốc chống trầm cảm

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

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

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

Các thuốc trị tăng huyết áp khác

Tác dụng cộng hợp.

Cholestyramine và colestipol resins

Sự hấp thu hydrochlorothiazide bị suy giảm khi có mặt các nhựa trao đổi anion. Liều đơn của cholestyramine hoặc colestipol resins kết hợp với hydrochlorothiazide làm giảm hấp thu thiazide qua đường tiêu hóa với mức tương ứng là 85% và 43%.

Corticosteroid, ACTH

Làm tăng tình trạng mất điện giải, đặc biệt là hạ kali máu.

Pressor amines (ví dụ, adrenaline)

Có thể làm giảm đáp ứng với pressor amines nhưng chưa đủ ảnh hưởng để ngưng sử dụng các thuốc này.

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

Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithium

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



Các thuốc điều trị bệnh gút (probenecid, sulfinpyrazone và allopurinol)

Có thể cần chỉnh liều của các thuốc uricosuric vì hydrochlorothiazide có khả năng làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Có thể cần tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazone. Dùng đồng thời với thiazide có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Thuốc kháng cholinergic (ví dụ: atropine, biperiden)

Làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu nhóm thiazide do giảm nhu động đường tiêu hóa và tốc độ làm rỗng dạ dày.

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

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

Salicylate

Ở liều cao, hydrochlorothiazide có thể làm tăng độc tính của salicylate trên hệ thần kinh trung ương.

Methyldopa

Đã có những báo cáo đơn lẻ về thiếu máu tan huyết 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 các biến chứng kiểu gút.

Glycoside digitalis

Thiazide làm hạ kali máu hoặc magesi máu, có thể góp phần khởi phát loạn nhịp tim do digitalis.

Các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh

Hạ kali máu là yếu tố nguy cơ dẫn đến xoắn đỉnh. Khuyến cáo theo dõi định kỳ kali huyết thanh và điện tâm đồ (ECG) khi dùng losartan/hydrochlorothiazide đồng thời với các thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết (ví dụ: glycoside digitalis và thuốc chống loạn nhịp) và với các thuốc gây xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất) (bao gồm một số thuốc chống loạn nhịp) sau đây:

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

Muối calci

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

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm cận lâm sàng



Do ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa calci, thiazide có thể gây nhiều kết quả xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Carbamazepine

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

Thuốc cản quang iod

Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, nguy cơ suy thận cấp sẽ tăng, đặc biệt khi sử dụng liều cao thuốc cản quang iod. Cần bù nước trước khi sử dụng thuốc.

Amphotericin B (tiêm), corticosteroid, ACTH, thuốc nhuận tràng kích thích hoặc glycyrrhizin (có trong cam thảo)

Hydrochlorothiazide có thể làm trầm trọng thêm tình trạng 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 CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được phân loại (nếu thích hợp) theo hệ cơ quan và tần suất dựa trên quy ước sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000, < 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong các thử nghiệm lâm sàng với losartan potassium và hydrochlorothiazide, không quan sát thấy tác dụng không mong muốn nào đặc trưng cho sự kết hợp của hai thuốc này. Các tác dụng không mong muốn ghi nhận được đều là những tác dụng đã từng được ghi nhận với losartan potassium và/hoặc hydrochlorothiazide.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng đối với tăng huyết áp vô căn, choáng váng là tác dụng không mong muốn duy nhất được báo cáo có liên quan đến hoạt chất, với tỷ lệ xảy ra cao hơn giả được ở $\geq 1\%$ bệnh nhân được điều trị bằng losartan và hydrochlorothiazide.

Bên cạnh những tác động này, còn có những tác dụng không mong muốn khác được báo cáo sau khi lưu hành như sau:

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn gan mật	Viêm gan	Hiếm gặp
Cận lâm sàng	Tăng kali máu, tăng ALT	Hiếm gặp

Các tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận với mỗi thành phần và có thể là những tác dụng không mong muốn tiềm tàng khi sử dụng kết hợp losartan potassium/hydrochlorothiazide, bao gồm:

Losartan:

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo đối với losartan trong các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm hậu mãi:



Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, bầm máu, tan máu	Ít gặp
	Giảm tiểu cầu	Chưa rõ
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, táo bón	Ít gặp
	Phù mạch ruột	Hiếm gặp
	Viêm tụy	Chưa rõ
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Suy nhược, mệt mỏi, đau ngực	Thường gặp
	Phù mắt, phù nề, sốt	Ít gặp
	Triệu chứng giống cúm, khó chịu	Chưa rõ
Rối loạn gan mật	Chức năng gan bất thường	Chưa rõ
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm sưng thanh quản và thanh môn gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sưng mặt, môi, hầu họng và/hoặc lưỡi; ở một số bệnh nhân, phù mạch đã được ghi nhận trước đó có liên quan đến việc sử dụng các thuốc khác, bao gồm cả thuốc ức chế men chuyển	Hiếm gặp
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 khớp hông, đau xơ cơ hóa, yếu cơ	Ít gặp
	Tiêu cơ vân	Chưa rõ
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, choáng váng	Thường gặp
	Căng thẳng, dị cảm, bệnh lý thần kinh ngoại biên, run, đau nửa đầu, ngứa	Ít gặp
	Chứng loạn vị giác	Chưa rõ
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Thường gặp



Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
	Lo âu, 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 giảm chức năng thận, suy thận	Thường gặp
	Tiểu đêm, tiểu nhiều lần, nhiễm khuẩn đường tiết niệu	Ít gặp
Rối loạn hệ 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 khuẩn 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, đồ bưng, nhạy cảm với ánh sáng, ngứa, phát ban, nổi mề đay, đồ mồ hôi	Ít gặp
Rối loạn mạch máu	Viêm mạch	Ít gặp
	Các ảnh hưởng thể đứng liên quan đến liều	Chưa rõ
Cận lâm sàng	Tăng kali máu, giảm nhẹ hematocrit và hemoglobin, hạ đường huyết	Thường gặp
	Tăng nhẹ nồng độ urê và creatinine huyết thanh	Ít gặp
	Tăng men gan và bilirubin	Rất hiếm gặp
	Hạ natri máu	Chưa rõ

Hydrochlorothiazide:

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu	Ít gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng phản vệ	Hiếm gặp
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 nhìn vàng	Ít gặp
	Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp, tăng nhãn áp góc đóng cấp	Chưa rõ
Rối loạn mạch máu	Viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch)	Ít gặp



Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
	da)	
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)	Rất hiếm gặp
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 bì nhiễm độc	Ít gặp
	Bệnh lupus ban đỏ da	Chưa rõ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút	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 rõ
Rối loạn thận và tiết niệu	Glucose niệu, viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận, suy thận	Ít gặp
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Sốt, choáng váng	Ít gặp

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Ung thư da không hắc tố (NMSC): Dựa trên dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu dịch tễ học, mối liên quan phụ thuộc giữa liều tích lũy hydrochlorothiazide và NMSC đã được ghi nhận.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Phường Cửa Nam – Hà Nội. Điện thoại: 024.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Hiện không có thông tin cụ thể về điều trị quá liều cho phối hợp losartan/HCTZ. Phương pháp điều trị là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nên ngừng sử dụng phối hợp losartan/HCTZ và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Các biện pháp được khuyến cáo bao gồm gây nôn nếu mới uống thuốc, điều chỉnh tình trạng mất nước, rối loạn điện giải, hôn mê gan và hạ huyết áp bằng các phương pháp điều trị đã được thiết lập.

Losartan

Có rất ít dữ liệu 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 có 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 bằng thẩm phân máu.

Hydrochlorothiazide

Các dấu hiệu và triệu chứng thường gặp nhất là do mất điện giải (hạ kali máu, hạ clo máu,



hạ natri máu) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Nếu đồng thời sử dụng digitalis, hạ kali máu có thể làm trầm trọng thêm tình trạng loạn nhịp tim.

Mức độ loại bỏ hydrochlorothiazide qua thẩm phân máu chưa được xác định.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: C09DA01

Cơ chế tác dụng:

Losartan-Hydrochlorothiazide

Phối hợp losartan/HCTZ đã được chứng minh có tác dụng cộng hợp trong việc làm giảm huyết áp, làm giảm huyết áp nhiều hơn so với từng thành phần đơn lẻ. Tác dụng này được cho là kết quả của sự phối hợp bổ sung giữa hai thành phần. Thêm vào đó, do tác dụng lợi tiểu, hydrochlorothiazide làm tăng hoạt động của renin huyết tương, tăng tiết aldosterone, giảm kali huyết thanh và tăng nồng độ angiotensin II. Losartan ngăn chặn tất cả các tác dụng sinh lý quan trọng của angiotensin II và thông qua việc ức chế aldosterone có thể làm giảm tình trạng mất kali do thuốc lợi tiểu gây ra.

Losartan đã được chứng minh có tác dụng tăng thải acid uric niệu nhẹ và thoáng qua. Hydrochlorothiazide được biết là gây tăng nồng độ acid uric ở mức độ vừa phải; sự kết hợp losartan và hydrochlorothiazide có xu hướng làm giảm tình trạng tăng acid uric do thuốc lợi tiểu gây ra.

Tác dụng hạ huyết áp của phối hợp losartan/HCTZ được duy trì trong suốt 24 giờ. Trong các nghiên cứu lâm sàng kéo dài ít nhất một năm, tác dụng hạ huyết áp vẫn được duy trì khi tiếp tục điều trị. Mặc dù huyết áp giảm đáng kể, việc sử dụng phối hợp losartan/HCTZ không gây ảnh hưởng có ý nghĩa về mặt lâm sàng đến nhịp tim. Trong các thử nghiệm lâm sàng, sau 12 tuần điều trị với losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg, huyết áp tâm trương lúc ngồi (đáy liều) giảm trung bình đến 13,2 mmHg.

Phối hợp losartan/HCTZ có hiệu quả trong việc hạ huyết áp ở cả nam và nữ, người da đen và không phải da đen, cũng như ở bệnh nhân trẻ tuổi (< 65 tuổi) và lớn tuổi ($\geq$ 65 tuổi), và có hiệu quả ở mọi mức độ tăng huyết áp.

Losartan

Losartan là một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (loại AT₁) tổng hợp dạng uống. Angiotensin II, một chất co mạch mạnh, là hormone hoạt động chính của hệ renin-angiotensin và là yếu tố quan trọng trong sinh lý bệnh của tăng huyết áp. Angiotensin II gắn vào thụ thể AT₁, có mặt ở nhiều mô (ví dụ như cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận, thận và tim), kích hoạt nhiều phản ứng sinh học quan trọng, bao gồm co mạch và kích thích giải phóng aldosterone. Ngoài ra, angiotensin II còn thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào cơ trơn mạch máu.

Losartan ức chế chọn lọc thụ thể AT₁. Trong các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*, losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính E-3174 (một acid carboxylic có hoạt tính dược lý) ức chế toàn bộ các tác động sinh lý quan trọng của angiotensin II, bất kể nguồn gốc hay con đường tổng hợp.

Losartan không có tác dụng chủ vận cũng như không ức chế các thụ thể hormone khác hoặc các kênh ion quan trọng trong điều hòa tim mạch. Ngoài ra, losartan không ức chế men



chuyển angiotensin ACE (kininase II) – enzyme phân hủy bradykinin. Do đó, losartan không làm tăng các tác dụng không mong muốn qua trung gian bradykinin.

Trong quá trình điều trị bằng losartan, việc loại bỏ cơ chế phản hồi âm tính của angiotensin II đối với sự bài tiết renin dẫn đến tăng hoạt tính renin huyết tương (PRA), kết quả là làm tăng nồng độ angiotensin II trong huyết tương. Tuy nhiên, hoạt tính hạ huyết áp và ức chế nồng độ aldosterone huyết tương vẫn được duy trì, cho thấy việc ức chế thụ thể angiotensin II có hiệu quả. Sau khi ngừng sử dụng losartan, nồng độ PRA và angiotensin II quay trở lại mức ban đầu trong vòng 3 ngày.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính chính đều có ái lực cao hơn nhiều trên thụ thể AT₁ so với AT₂. Chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh hơn losartan từ 10 đến 40 lần theo trọng lượng phân tử.

Trong một nghiên cứu được thiết kế đặc biệt nhằm đánh giá tỷ lệ ho ở bệnh nhân được điều trị bằng losartan so với bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, tỷ lệ ho được ghi nhận ở bệnh nhân dùng losartan hoặc hydrochlorothiazide là tương tự và thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển. Ngoài ra, trong một phân tích tổng hợp 16 thử nghiệm lâm sàng mù đôi với 4131 bệnh nhân, tỷ lệ ho được báo cáo tự nguyện ở bệnh nhân điều trị bằng losartan là tương tự (3,1%) so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (2,6%) hoặc hydrochlorothiazide (4,1%), trong khi tỷ lệ này ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển là 8,8%.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp không đái tháo đường có protein niệu, việc sử dụng losartan potassium giúp giảm đáng kể lượng protein niệu, tỷ lệ bài tiết albumin và IgG. Losartan duy trì tốc độ lọc cầu thận và làm giảm phân số lọc. Nhìn chung, losartan gây giảm acid uric huyết thanh (thường < 0,4 mg/dL) và tác dụng này được duy trì trong quá trình điều trị mạn tính.

Losartan không có tác dụng đối với phản xạ tự chủ và không gây ra ảnh hưởng kéo dài đến nồng độ norepinephrine trong huyết tương.

Ở bệnh nhân suy thất trái, liều losartan 25 mg và 50 mg tạo ra các tác dụng huyết động học và thần kinh nội tiết tích cực, đặc trưng bởi sự gia tăng chỉ số tim, giảm áp lực mao mạch phổi, giảm sức cản mạch máu toàn thân, giảm huyết áp động mạch trung bình và nhịp tim, đồng thời giảm nồng độ aldosterone và norepinephrine trong tuần hoàn. Tình trạng hạ huyết áp có liên quan đến liều dùng ở các bệnh nhân suy tim này.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide là thuốc lợi tiểu thiazide. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thiazide hiện vẫn chưa rõ. Thiazide ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận, trực tiếp làm tăng bài tiết natri và chloride với lượng gần tương đương. Tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazide làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt động của renin trong huyết tương và tăng tiết aldosterone, do đó làm tăng mất kali, bicarbonate qua nước tiểu và giảm kali huyết thanh. Angiotensin II là trung gian trong liên kết renin-aldosterone, do đó việc sử dụng đồng thời với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có xu hướng làm đảo ngược tình trạng mất kali liên quan đến các thuốc lợi tiểu thiazide.

Sau khi uống, tác dụng lợi tiểu bắt đầu trong vòng 2 giờ, đạt đỉnh sau khoảng 4 giờ và kéo dài khoảng 6 – 12 giờ, tác dụng hạ huyết áp duy trì đến 24 giờ.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC



Hấp thu

Sau khi uống, losartan được hấp thu tốt và trải qua quá trình chuyển hóa lần đầu, tạo thành chất chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính và các chất chuyển hóa không hoạt tính khác. Sinh khả dụng toàn thân của losartan là khoảng 33%. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan đạt được sau 1 giờ và nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa có hoạt tính đạt được sau 3 – 4 giờ. Việc dùng thuốc cùng với bữa ăn tiêu chuẩn không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến nồng độ huyết tương của losartan.

Phân bố

Losartan

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều gắn kết $\geq 99\%$ với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Thể tích phân bố của losartan là 34 lít. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy losartan qua hàng rào máu não kém.

Hydrochlorothiazide

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

Chuyển hoá

Losartan

Khoảng 14% liều losartan (tiêm tĩnh mạch hoặc uống) được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Sau khi uống và tiêm tĩnh mạch losartan potassium có gắn phóng xạ ^{14}C , phần lớn hoạt tính phóng xạ trong huyết tương chủ yếu là do losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó. Losartan chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính tối thiểu là khoảng 1% trong các nghiên cứu đơn lẻ.

Ngoài chất chuyển hóa có hoạt tính, các chất chuyển hóa không có hoạt tính cũng được hình thành, bao gồm hai chất chuyển hóa chính tạo ra do quá trình hydroxyl hóa mạch nhánh butyl và một chất chuyển hóa phụ là N-2 tetrazole glucuronide.

Thải trừ

Losartan

Độ thanh thải huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính lần lượt là khoảng 600 ml/phút và 50 ml/phút. Độ thanh thải qua thận của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính lần lượt là 74 ml/phút và 26 ml/phút. Khi dùng losartan đường uống, khoảng 4% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu và khoảng 6% liều dùng được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính thể hiện tính tuyến tính khi dùng losartan potassium đường uống với liều lên đến 200 mg.

Sau khi uống, nồng độ losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương giảm theo cấp số nhân với thời gian bán thải lần lượt là khoảng 2 giờ và 6 – 9 giờ. Khi dùng liều 100 mg x 1 lần/ngày, cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều không tích lũy đáng kể trong huyết tương.

Losartan và chất chuyển hóa đều thải trừ qua mật và nước tiểu. Ở người, sau khi uống một liều losartan gắn phóng xạ ^{14}C , khoảng 35% phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 58%



trong phân

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide không được chuyển hóa nhưng thải trừ nhanh chóng ở thận. Khi theo dõi nồng độ huyết tương trong ít nhất 24 giờ, thời gian bán thải trong huyết tương thay đổi trong khoảng từ 5,6 – 14,8 giờ. Ít nhất 61% liều uống được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ.

Đặc điểm ở các nhóm bệnh nhân

Losartan-Hydrochlorothiazide

Nồng độ huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính cũng như sự hấp thu hydrochlorothiazide ở bệnh nhân tăng huyết áp cao tuổi không có khác biệt đáng kể so với bệnh nhân tăng huyết áp trẻ tuổi.

Losartan

Ở bệnh nhân xơ gan do rượu mức độ từ nhẹ đến trung bình, nồng độ losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương sau khi uống cao hơn lần lượt gấp 5 và 1,7 lần so với các tình nguyện viên nam trẻ khỏe mạnh.

Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC của losartan ở các đối tượng nam khỏe mạnh người Nhật và không phải người Nhật không có sự khác biệt. Tuy nhiên, AUC của chất chuyển hóa acid carboxylic (E-3174) có sự khác biệt giữa hai nhóm, với mức phơi nhiễm cao hơn khoảng 1,5 lần ở các đối tượng người Nhật so với các đối tượng không phải người Nhật. Ý nghĩa lâm sàng của kết quả này hiện vẫn chưa rõ.

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

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ (Alu/Alu) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 5 vỉ (Alu/Alu) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ (Alu/Alu) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô thoáng, tránh ẩm, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC



CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM 150 COPHAVINA

112 Trần Hưng Đạo – P. Phạm Ngũ Lão – Q.1 – TP. Hồ Chí Minh – Việt Nam

ĐT: 1800 8150