



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LOSARPLUS LTF

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

1. Thành phần công thức thuốc

Viên nén bao phim **LOSARPLUS LTF** chứa:

Thành phần dược chất:

Losartan kali 100 mg

Hydrochlorothiazid 12,5 mg

Thành phần tá dược vừa đủ 1 viên

(Mannitol, HPC-L type, Avicel M112, Natri croscarmellose, Aerosil, Magnesi stearat, HPMC 606, PEG 6000, Talc, Titan dioxit)

2. Dạng bào chế

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén hình thuôn dài, bao phim màu trắng, cạnh và thành viên lảnh lặn.

3. Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở bệnh nhân sử dụng Losartan hoặc Hydrochlorothiazid đơn độc mà không kiểm soát được huyết áp.

4. Liều dùng, cách dùng

Cách dùng

Dùng đường uống, có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều dùng

Tăng huyết áp:

Losartan kali/ Hydrochlorothiazid không phải là thuốc được chỉ định đầu tay, chỉ dùng khi bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát bằng Losartan hoặc Hydrochlorothiazid đơn trị liệu.

Nên điều chỉnh liều dùng của từng thành phần riêng lẻ (Losartan và Hydrochlorothiazid)

Khi phù hợp về mặt lâm sàng, có thể xem xét thay đổi từ đơn trị liệu sang dạng phối hợp ở những bệnh nhân huyết áp không được kiểm soát đầy đủ.

Liều duy trì: Losartan kali/ Hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg 1 viên/ngày. Đối với bệnh nhân không đáp ứng với liều duy trì có thể tăng liều lên Losartan kali/ Hydrochlorothiazid 100 mg/25 mg 1 viên/ngày. Liều tối đa là một viên Losartan kali/ Hydrochlorothiazid 100 mg/25 mg 1 viên/ngày. Tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 3-4 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Losartan kali/ Hydrochlorothiazid 100 mg/12,5 mg dùng cho những bệnh nhân được chỉ định đến 100 mg Losartan kali để kiểm soát huyết áp bổ sung (Losartan kali/ Hydrochlorothiazid 100 mg/25 mg và Losartan kali/ Hydrochlorothiazid 100 mg/12,5 mg sử dụng sản phẩm khác có dạng bào chế, hàm lượng phù hợp).



Suy thận và lọc máu:

Suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30-50ml/phút): không cần chỉnh liều. Không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân lọc máu. Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30ml/phút): không được sử dụng.

Giảm thể tích nội mạch:

Cần điều chỉnh tình trạng giảm thể tích và/hoặc giảm natri trước khi dùng thuốc này.

Suy gan:

Chống chỉ định bệnh nhân suy gan nặng.

Người cao tuổi:

Không cần hiệu chỉnh liều.

Trẻ em và thanh thiếu niên (<18 tuổi):

Hiệu quả và an toàn cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không nên dùng cho đối tượng này.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với losartan, các dẫn chất sulphonamid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Hạ kali máu kháng trị liệu hoặc tăng calci máu.

Suy gan nặng, úm mắt, tắc nghẽn ống dẫn mật.

Hạ natri máu mạn tính.

Tăng acid uric (bệnh gút).

Phụ nữ có thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

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

Chứng vô niệu.

Sử dụng đồng thời với các thuốc có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73m²).

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.

Hạ huyết áp và giảm thể tích nội mạch:

Hạ huyết áp có triệu chứng, đặc biệt là sau liều đầu tiên, có thể xảy ra ở những bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn và/hoặc giảm natri do điều trị bằng thuốc lợi tiểu mạnh, hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy hoặc nôn. Các tình trạng trên cần được điều chỉnh trước khi sử dụng losartan.

Mất cân bằng điện giải:

Thường gặp ở bệnh nhân suy thận, có hoặc không có bệnh đái tháo đường. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết tương, độ thanh thải creatinin, đặc biệt là những bệnh nhân suy tim và có độ thanh thải creatinin 30-50ml/phút.



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

Suy gan:

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

Suy thận:

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

Tăng urê máu và creatinin huyết thanh cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên; những thay đổi này có thể hồi phục khi ngưng điều trị. Thận trọng khi dùng Losartan ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên.

Ghép thận:

Chưa có dữ liệu về bệnh nhân ghép thận.

Cường aldosteron nguyên phát:

Thường không đáp ứng với thuốc chống tăng huyết áp thông qua ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do đó không khuyến cáo sử dụng trên đối tượng này.

Bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não:

Như bất kỳ thuốc hạ huyết áp khác, giảm huyết áp quá mức ở bệnh nhân bị mạch vành và bệnh mạch máu não do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Suy tim:

Ở bệnh nhân suy tim, có hoặc không có suy thận, cũng như với các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin có nguy cơ hạ huyết áp động mạch nặng và suy thận (thường cấp tính).

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

Cũng như các thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng khi sử dụng.

Chủng tộc:

Chất ức chế men chuyển angiotensin, Losartan và các chất đối kháng angiotensin có tác dụng hạ huyết áp kém hơn ở người da đen so với người không phải da đen, có thể do hoạt tính renin ở người da đen thấp hơn.

Mang thai:

Không nên bắt đầu điều trị bằng Losartan/Hydrochlorothiazid trong thời kỳ mang thai. Trừ khi tiếp tục điều trị bằng Losartan/HTCZ được coi là cần thiết. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị hạ huyết áp khác đã được chứng minh an toàn cho thai kỳ. Khi chẩn đoán mang thai, cần ngừng điều trị ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterol (RAAS):

Dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo sử dụng ức chế kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.



Nếu liệu pháp ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterol được coi là thực sự cần thiết, liệu pháp này chỉ được thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia y tế và bệnh nhân phải được theo dõi một cách chặt chẽ và thường xuyên về chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Hydrochlorothiazid (HCTZ)

Hạ huyết áp và mất cân bằng nước và điện giải:

Cũng như tất cả các liệu pháp hạ huyết áp, triệu chứng hạ huyết áp có thể xảy ra ở một số bệnh nhân. Theo dõi các dấu hiệu lâm sàng của mất cân bằng nước và điện giải như giảm thể tích tuần hoàn, giảm natri máu, giảm clo máu, giảm magnesi máu hoặc giảm kali máu có thể xảy ra trong khi bị tiêu chảy hoặc nôn ói liên tục. Cần xét nghiệm định kỳ điện giải trong huyết thanh cho những bệnh nhân này. Hạ natri máu pha loãng có thể xảy ra ở bệnh nhân phù nề trong thời tiết nóng.

Tác dụng trên chuyển hóa và nội tiết

Thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose, cần điều chỉnh liều của các thuốc trị đái tháo đường kể cả insulin. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể bộc lộ rõ trong quá trình điều trị với thiazid.

Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu dẫn đến tình trạng tăng calci huyết tương nhẹ và gián đoạn, có thể dẫn đến nguy cơ cường cận giáp.

Nên ngừng sử dụng thiazid trước khi làm các xét nghiệm về chức năng tuyến cận giáp.

Dùng thuốc lợi tiểu thiazid có thể dẫn đến tăng cholesterol và triglycerid.

Thiazid có thể gây tăng acid uric máu và/hoặc bệnh gút ở một số bệnh nhân. Bởi vì losartan làm giảm acid uric nên khi kết hợp losartan với HCTZ, losartan sẽ làm giảm bớt tình trạng tăng acid uric máu gây ra do thuốc lợi tiểu.

Suy gan:

Cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan đang tiến triển, vì nó có thể gây ứ mật trong gan và những thay đổi nhỏ trong dịch thể và điện giải có thể gây ra chứng hôn mê gan.

Chống chỉ định cho bệnh nhân suy gan nặng.

Ung thư da không hắc tố (NMSC):

Tăng nguy cơ ung thư da tế bào không hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC), ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)) với liều tích lũy tiếp xúc với hydrochlorothiazid (HCTZ) tăng lên đã được quan sát thấy trong hai nghiên cứu dịch tễ học của cơ quan "the Danish National Cancer Registry". Sự nhạy cảm khi có ánh sáng của HCTZ có thể là cơ chế gây ra NMSC.

Bệnh nhân dùng HCTZ cần được thông báo về nguy cơ của NMSC và khuyến khích thường xuyên kiểm tra da xem có tổn thương mới nào và báo cáo kịp thời khi có bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào. Các biện pháp phòng ngừa như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và trong trường hợp tiếp xúc, cần bảo vệ đầy đủ cho bệnh nhân để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da nghi ngờ cần được kiểm tra kịp thời bao gồm kiểm tra sinh thiết mô. Việc sử dụng HCTZ cần được xem xét ở những bệnh nhân đã từng mắc NMSC trước đó.

Khác

Ở bệnh nhân dùng thiazid, phản ứng quá mẫn có thể xảy ra khi có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Đợt cấp hoặc kích hoạt lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo khi sử dụng thiazid.



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

Sulfonamide hoặc các thuốc dẫn xuất sulfonamide có thể gây tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng thứ phát. Triệu chứng sự khởi đầu cấp tính của giảm thị lực hoặc đau mắt, trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu sử dụng thuốc. Bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị chính là ngừng uống thuốc càng nhanh càng tốt. Có thể cần cân nhắc điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật kịp thời nếu nhãn áp vẫn không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

Độc tính hô hấp cấp tính

Các trường hợp nhiễm độc hô hấp cấp tính rất hiếm gặp, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã được báo cáo sau khi bệnh nhân dùng Hydrochlorothiazid. Tình trạng phù phổi thường phát triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi sử dụng. Khi khởi phát, các triệu chứng bao gồm khó thở, sốt, suy phổi và hạ huyết áp. Nếu nghi ngờ bị hội chứng suy hô hấp cấp tính, bệnh nhân nên ngừng dùng Losartan kali/Hydrochlorothiazid ngay lập tức và áp dụng ngay lập tức các biện pháp điều trị thích hợp. Không nên dùng Hydrochlorothiazid cho những bệnh nhân trước đây đã mắc hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) sau khi dùng Hydrochlorothiazid.

Thông tin về hàm lượng natri:

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nén bao phim, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

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

Phụ nữ có thai:

Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (AIIRA):

Không khuyến khích sử dụng trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Chống chỉ định sử dụng AIIRA trong ba tháng thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai của thuốc sau khi bệnh nhân nữ mang thai tiếp xúc với các chất ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ một sự gia tăng nhỏ về nguy cơ này. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ của các thuốc AIIRA, các rủi ro tương tự vẫn có thể tồn tại đối với loại thuốc này. Trừ khi tiếp tục điều trị ARB được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế khác đã được chứng minh an toàn cho thai kỳ. Khi chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRA ngay lập tức và nếu thích hợp nên bắt đầu điều trị thay thế.

Sử dụng thuốc AIIRA trong ba tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ được biết là gây độc thai ở người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và gây độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu sử dụng thuốc AIIRA, từ ba tháng thứ hai của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ của thai nhi.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng AIIRA cần được theo dõi chặt chẽ về hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazid

Kinh nghiệm sử dụng Hydrochlorothiazid cho bệnh nhân là phụ nữ trong thời kỳ mang thai còn hạn chế, đặc biệt là trong ba tháng đầu thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật vẫn chưa đầy đủ.



Hydroclorothiazid đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế dược lý của Hydroclorothiazid, khi sử dụng trong ba tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ, Hydroclorothiazid có thể gây tổn hại đến sự truyền dịch của nhau thai và có thể gây ra các tác động ở thai nhi và trẻ sơ sinh như bệnh vàng da, bị rối loạn cân bằng điện giải và bị giảm tiểu cầu.

Hydroclorothiazid không nên được sử dụng trong trường hợp thai phụ bị phù nề, bị tăng huyết áp thai kỳ hoặc bị tiền sản giật do nguy cơ làm giảm thể tích huyết tương và làm giảm tưới máu nhau thai.

Hydroclorothiazid không nên được sử dụng để điều trị cho phụ nữ mang thai bị bệnh tăng huyết áp ngoại trừ những trường hợp hiếm gặp không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác.

Phụ nữ cho con bú:

Losartan:

Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (AIIRA):

Vì không có thông tin về việc sử dụng Losartan kali/Hydroclorothiazid trong thời gian cho con bú, nên không khuyến cáo sử dụng và ưu tiên sử dụng các phương pháp điều trị thay thế đã được chứng minh an toàn trong quá trình cho con bú đặc biệt khi cho trẻ sơ sinh hoặc sinh non bú.

Hydroclorothiazid

Hydroclorothiazid bài tiết qua sữa mẹ với một lượng nhỏ. Thiazid với liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế sản xuất sữa. Không khuyến cáo sử dụng Losartan kali/Hydroclorothiazid trong thời gian cho con bú. Nếu sử dụng trong quá trình cho con bú, nên sử dụng liều càng thấp càng tốt.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên hiện tượng chóng mặt và buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi dùng thuốc chống tăng huyết áp, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc:

Losartan

Rifampicin và fluconazole đã được báo cáo làm giảm mức độ chất chuyển hóa có hoạt tính. Hậu quả lâm sàng của những tương tác này chưa được đánh giá.

Dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali như spironolacton, triamteren, amilorid, thuốc bổ sung kali, các chất thay thế muối có chứa kali, có thể dẫn tới tăng kali huyết thanh, không được khuyến cáo dùng đồng thời.

Tăng nồng độ lithium huyết thanh và tăng độc tính. Khuyến cáo theo dõi nồng độ lithium huyết thanh trong khi dùng đồng thời.

Dùng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II với NSAID (chất ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic liều kháng viêm) và NSAID không chọn lọc, có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp. Sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân có chức năng thận kém từ trước. Thận trọng khi dùng chung các thuốc này với nhau, đặc biệt là người cao tuổi. Bệnh nhân nên được cung cấp đủ nước và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận đang được điều trị bằng các thuốc kháng viêm không steroid (bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2) dùng đồng thời với các thuốc đối kháng thụ



Salicylat:

Trong trường hợp dùng liều cao salicylat, HCTZ có thể tăng nguy cơ gây độc của salicylat trên hệ thần kinh trung ương.

Methyldopa:

Đã có báo cáo về thiếu máu tán huyết xảy ra khi sử dụng đồng thời với HCTZ.

Cyclosporin:

Điều trị đồng thời với cyclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và tăng nguy cơ biến chứng bệnh gút.

Các thuốc glycosid-digitalis:

Hạ kali máu hoặc hạ kali máu do thiazide có thể dẫn đến nguy cơ loạn nhịp do digitalis.

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

Cần 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 (glycoside digitalis và chống loạn nhịp), thuốc gây xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất):

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

Muối calci:

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

Các xét nghiệm:

Thiazid ảnh hưởng đến sự chuyển hóa calci, có thể có tương tác với các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Carbamazepin:

Nguy cơ hạ natri máu, cần theo dõi lâm sàng.

Thuốc cản quang chứa iod:

Trường hợp mất nước do lợi tiểu, làm tăng nguy cơ suy thận cấp, đặc biệt khi sử dụng liều cao sản phẩm chứa iod. Cần được bù nước trước khi sử dụng phối hợp.

Amphotericin B (dạng tiêm), corticosteroid, ACTH, thuốc nhuận tràng hoặc glycyrrhizin:

Dùng đồng thời với HCTZ có thể làm tăng sự 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 đã được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc sử dụng sau khi đưa thuốc ra thị trường và được xếp loại theo tần suất sau đây:

Phân loại tần suất: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$); Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$); Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$); Hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1000$); Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$); Không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong các nghiên cứu lâm sàng về Losartan kali và hydrochlorothiazid, không quan sát thấy các tác dụng không mong muốn khác thường khi kết hợp hai hoạt chất này. Các tác dụng không mong muốn gặp ở những bệnh nhân giống như khi dùng Losartan kali và/hoặc hydrochlorothiazid.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở những bệnh nhân tăng huyết áp có đáp ứng, chóng mặt là phản ứng có hại duy nhất được báo cáo liên quan đến hoạt chất với tỉ lệ lớn hơn so với nhóm dùng giả dược 1% hoặc ở những bệnh nhân điều trị với losartan và hydrochlorothiazid.

Bên cạnh những tác dụng phụ này, các phản ứng có hại sau đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường:

Cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn gan mật	Viêm gan	Hiếm gặp
Xét nghiệm	Tăng kali máu, tăng ALT	Hiếm gặp

Các phản ứng bất lợi sau đã được quan sát thấy khi dùng một trong các thành phần riêng lẻ và có thể là nguy cơ các phản ứng bất lợi khi dùng Losartan kali/ hydrochlorothiazid như sau:

Losartan

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo đối với Losartan trong các nghiên cứu lâm sàng và sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu, ban xuất huyết Henoch-schonlein, vết bầm máu, thiếu máu tan huyết	Ít gặp
	Giảm tiểu cầu	Không rõ
Rối loạn tim	Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, đau xương ức, đau thắt ngực, block nhĩ thất độ II, bệnh mạch máu não, nhồi máu cơ tim, đánh trống ngực, loạn nhịp tim (rung nhĩ, chậm nút 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 về mắt	Nhìn mờ, nóng/đau mắt, viêm kết mạc, giảm thị giác	Ít gặp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu	Thường gặp
	Táo bón, đau răng, khô miệng, đầy hơi, viêm dạ dày, nôn	Ít gặp
	Viêm tụy	Không rõ
Rối toàn thân và nơi dùng thuốc	Suy nhược, mệt mỏi, đau ngực	Thường gặp
	Phù mắt, phù nề, sốt	Ít gặp
	Các triệu chứng giống cúm, khó chịu	Không rõ
Rối loạn gan mật	Chức năng gan bất thường	Không rõ



Cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn: phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm sưng thanh quản và thanh môn gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sưng mắt, môi, hầu họng và/hoặc lưỡi; ở một số bệnh nhân, phù mạch đã được báo liên quan đến việc sử dụng các loại thuốc khác, bao gồm cả thuốc ức chế men chuyển.	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn, bệnh gút	Hiếm gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút, đau lưng, đau chân, đau cơ	Thường gặp
	Đau tay, sưng khớp, đau mắt cá chân, đau cơ xương, đau vai, viêm cứng khớp, viêm khớp, lao khớp xương, đau cơ vân, yếu cơ	Hiếm gặp
	Tiêu cơ vân	Không rõ
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt	Thường gặp
	Lo lắng, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại vi, rung mình, đau nửa đầu, ngất	Ít gặp
	Chứng loạn vị giác	Không rõ
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Thường gặp
	Lo lắng, rối loạn lo âu, hoang hốt, lú lẫn, trầm cảm, giấc mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ, ngủ gà, suy giảm trí nhớ	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy thận	Thường gặp
	Tiểu đêm, tiểu thường xuyên, nhiễm khuẩn đường tiết niệu	Ít gặp
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Giảm ham muốn tình dục, rối loạn cương dương/bất lực	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, xung huyết mũi, viêm xoang, rối loạn xoang	Thường gặp
	Khó chịu ở thực quản, viêm thực quản, viêm thanh quản, khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, xung huyết đường hô hấp	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc, viêm da, khô da, ban đỏ, đỏ bừng, nhạy cảm với ánh sáng, ngứa, phát ban, mày đay, vẩy mủi	Ít gặp
Rối loạn mạch máu	Viêm mạch máu	Ít gặp
	Hiệu ứng thể đứng liên quan đến liều	Không rõ
Xét nghiệm	Tăng kali máu, giảm nhẹ hematocrit và hemoglobin, hạ đường huyết	Thường gặp
	Tăng nhẹ urê và creatinine huyết thanh	Ít gặp
	Tăng men gan và bilirubin	Rất hiếm gặp
	Hạ natri máu	Không rõ

Hydrochlorothiazid

Cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Ung thư da không hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)	Không rõ
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 shock phản vệ	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn, tăng đường huyết, tăng acid uric máu, giảm kali máu, giảm 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 nhẹ, nhìn vàng	Ít gặp
	Tràn dịch màng đệm, cận thị cấp tính, glôcôm góc đóng cấp tính	Không rõ
Rối loạn mạch máu	Viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch máu ở da)	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS)	Rất hiếm gặp
	Rối loạn hô hấp bao gồm viêm phổi và phù phổi	Ít gặp
Rối loạn tiêu hóa	Viêm tuyến nước bọt, đau quặn, kích ứng dạ dày, nôn, buồn 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 ánh sáng, phát ban, hoại tử thượng bì nhiễm độc	Ít gặp
	Bệnh lupus ban đỏ	Không rõ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Đường niệu, viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận, suy thận	Ít gặp
Rối loạn toàn thân và nơi dùng thuốc	Sốt, chóng mặt	Ít gặp

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Ung thư da không phải khối u ác tính: Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, mối liên hệ phụ thuộc liều tích lũy giữa Hydrochlorothiazid và ung thư da không hắc tố (NMSC) đã được quan sát.

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 - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. Quá liều và cách xử trí

Không có thông tin cụ thể về điều trị quá liều Losartan kali/Hydrochlorothiazid. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nên ngưng điều trị bằng Losartan kali/Hydrochlorothiazid và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân. Các biện pháp được đề xuất bao gồm gây nôn nếu uống gần đây và điều chỉnh mất nước, mất cân bằng điện giải, hôn mê gan và hạ huyết áp bằng các quy trình đã được thiết lập.

Losartan:

Dữ liệu liên quan đến quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện có khả năng xảy ra nhất của quá liều là hạ huyết áp và tim đập nhanh. Cũng có thể xảy ra nhĩ tim chậm do kích thích thần kinh phó giao cảm (dây thần kinh phế vị). Nếu hạ huyết áp xảy ra, cần tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ. Không thể loại bỏ Losartan hoặc chất chuyển hóa còn hoạt tính của Losartan bằng thẩm phân máu.

Hydrochlorothiazid:

Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất được quan sát thấy là do mất điện giải (hạ kali máu, hạ clo máu, hạ natri máu) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Nếu phối hợp với digitalis, thì tình trạng hạ kali



máu có thể làm cho loạn nhịp tim trầm trọng thêm. Chưa xác định mức độ loại bỏ của HCTZ bằng thẩm phân máu.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Chất đối kháng thụ thể angiotensin II và lợi tiểu

Mã ATC: C09DA01

Losartan-Hydrochlorothiazid

Cơ chế hoạt động

Viên phối hợp có tác dụng cộng lực, làm giảm huyết áp tốt hơn dạng đơn chất. Do HCTZ có tác dụng lợi tiểu, làm tăng hoạt tính renin huyết tương, làm tăng tiết aldosteron, giảm kali huyết thanh và tăng nồng độ angiotensin II. Losartan ngăn chặn tất cả các tác dụng sinh lý của angiotensin II và thông qua việc ức chế aldosteron có thể làm giảm mất kali do thuốc lợi tiểu.

Losartan được chứng minh là có tác dụng tăng acid uric niệu nhẹ và thoát qua. HCTZ được chứng minh là tăng nhẹ acid uric. Việc phối hợp Losartan và HCTZ có xu hướng làm giảm tình trạng tăng acid uric máu do tác dụng của thuốc lợi tiểu.

Tác dụng hạ huyết áp của Losartan/Hydrochlorothiazid được duy trì trong khoảng 24 giờ. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sau 12 tuần điều trị với Losartan/Hydrochlorothiazid 50mg/12,5mg, huyết áp tâm trương giảm xuống trung bình 13,2 mmHg.

Losartan/Hydrochlorothiazid có hiệu quả giảm huyết áp ở cả nam giới và nữ giới, người da đen và người không phải da đen và cả ở nhóm người trẻ (< 65 tuổi), cao tuổi (> 65 tuổi) và có hiệu quả ở tất cả các mức độ cao huyết áp.

Losartan

Losartan là chất ức chế thụ thể angiotensin II (típ AT1). Angiotensin II, một chất co mạch mạnh, hormon chính của hệ thống renin-angiotensin. Angiotensin II liên kết với thụ thể AT1 có nhiều mô như cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận, thận và tim và thúc đẩy nhiều hoạt động sinh học quan trọng, bao gồm co mạch, tiết aldosterone và kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn.

Losartan ức chế cạnh tranh thuận nghịch vào thụ thể AT1. *In vitro* và *in vivo*, Losartan và chất chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính dược lý E-3174 ngăn chặn tất cả các tác dụng sinh học liên quan angiotensin II, bất kể nguồn gốc hoặc đường tổng hợp của nó.

Losartan không có tác dụng chủ vận cũng như không chặn thụ thể hormon khác hoặc các kênh ion điều hòa tim mạch. Losartan không ức chế ACE (kininase II), enzym thủy phân bradykinin. Do đó sẽ không làm gia tăng các tác dụng không mong muốn qua trung gian bradykinin.

Losartan loại bỏ đáp ứng bất lợi angiotensin II đối với hệ renin dẫn đến tăng hoạt tính renin trong huyết tương (PRA). Tăng PRA sẽ làm tăng angiotensin II trong huyết tương. Bất chấp những sự gia tăng này, hoạt động hạ huyết áp và ức chế nồng độ aldosterone trong huyết tương vẫn được duy trì, cho thấy sự phong tỏa thụ thể angiotensin II hiệu quả. Sau khi ngừng sử dụng losartan, PRA và angiotensin II trở về giá trị ban đầu trong 3 ngày.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều có ái lực với thụ thể AT1 nhiều hơn AT2. Chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc mạnh hơn từ 10 đến 40 lần so với losartan, tính theo trọng lượng.

Trong một nghiên cứu được thiết kế đặc biệt để 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 báo cáo bởi bệnh nhân dùng losartan hoặc hydrochlorothiazid là tương tự và thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Ngoài ra, trong một phân tích tổng thể của 16 thử

Ở bệnh nhân tăng huyết áp không kèm theo đái tháo đường có protein niệu, dùng losartan kali làm giảm đáng kể protein niệu, giảm bài tiết một phần albumin và IgG. Losartan duy trì tốc độ lọc cầu thận và giảm phân suất lọc. Losartan làm giảm acid uric huyết thanh (thường $< 0,4\text{mg/dL}$) kéo dài trong điều trị mạn tính.

Đối với bệnh nhân bị suy thất trái, liều dùng Losartan 25 mg và 50 mg gây ra tác dụng tích cực về huyết động và nội tiết tố thần kinh, được đặc trưng bởi việc tăng chỉ số tim và giảm áp lực trong mao mạch phổi, sức cản mạch máu toàn thân, áp lực động mạch hệ thống trung bình và nhịp tim và mức độ tuần hoàn của aldosteron và norepinephrin một cách tương ứng.

Nghiên cứu tăng huyết áp

Việc ngừng sử dụng Losartan ở bệnh nhân bị tăng huyết áp không dẫn đến việc xuất hiện tình trạng huyết áp tăng đột ngột (hồi phục). Mặc dù huyết áp giảm rõ rệt, Losartan không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng đối với nhịp tim.

Nghiên cứu LIFE

Thời gian theo dõi trung bình là 4,8 năm.

13/16

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng lớn là ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) đã kiểm tra việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc chặn thụ thể Angiotensin II.

Những nghiên cứu này cho thấy thuốc không có tác dụng có lợi đáng kể nào đối với kết quả và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bị bệnh thận và/hoặc tim mạch, trong khi đã quan sát thấy nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Do các đặc tính dược lực học tương tự, những kết quả này cũng có liên quan đối với các thuốc ức chế men chuyển khác và thuốc chẹn thụ thể Angiotensin II.

ALTITUDE là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc bổ sung Aliskiren vào liệu pháp tiêu chuẩn của thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể Angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu đã bị chấm dứt một cách đột ngột vì nguy cơ dẫn đến kết quả bất lợi tăng lên. Tử vong do tim mạch và tình trạng đột quỵ xảy ra ở nhóm bệnh nhân dùng Aliskiren thường xuyên hơn so với nhóm bệnh nhân dùng giả dược và các tác dụng phụ cũng như các tác dụng phụ nghiêm trọng đáng quan tâm (ví dụ như tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) cũng được báo cáo ở nhóm bệnh nhân dùng Aliskiren thường xuyên hơn so với nhóm bệnh nhân dùng giả dược.

HCTZ là một thuốc lợi tiểu thiazid. Cơ chế của tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazide vẫn chưa được biết đầy đủ. Các thiazid ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận, tăng bài tiết natri và clo ở mức xấp xỉ tương đương nhau. Tác dụng thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương và tăng bài tiết aldosteron, do đó làm tăng lượng kali và giảm bicarbonat trong nước tiểu, giảm lượng kali huyết thanh. Renin-aldosteron được liên kết qua trung gian angiotensin II, do đó khi dùng đồng thời với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II có thể đảo ngược tình trạng giảm nồng độ kali do thuốc lợi tiểu thiazid.

Ung thư da không hắc tố:

14/16

Mối quan hệ giữa liều lượng và đáp ứng tích lũy đã được chứng minh bằng OR 2,1 (KTC 95%: 1,7 - 2,6) được điều chỉnh tăng lên OR 3,9 (3,0 - 4,9) khi sử dụng liều lượng cao (khoảng 25.000 mg) và OR 7,7 (5,7 - 10,5) cho liều tích lũy cao nhất (khoảng 100.000 mg).

Hấp thu:

Phân bố:

Hydroclorothiazid: Qua được nhau thai nhưng không qua hàng rào máu não và được bài tiết qua sữa mẹ.

Losartan: Khoảng 14% liều tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống được của Losartan được chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Sau khi uống và tiêm tĩnh mạch, Losartan kali được gắn nhãn ¹⁴C-phóng xạ tuần hoàn chủ yếu trong huyết tương dưới dạng losartan và chất chuyển hóa hoạt tính của nó. Sự chuyển đổi tối thiểu của losartan thành chất chuyển hóa hoạt tính của nó đã được quan sát thấy ở khoảng một phần trăm các cá nhân được nghiên cứu. Ngoài chất chuyển hóa có hoạt tính, còn có các chất chuyển hóa không có hoạt tính bao gồm hai chất chính được tạo nên do hydroxyl hóa chuỗi nhánh butyl và một chất chuyển hóa phụ là N-2 tetrazol glucuronid.

Losartan: Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của Losartan là 600ml/phút và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 50ml/phút. Độ thanh thải qua thận tương ứng là 74ml/phút và 26ml/phút. Sau khi dùng losartan đường uống, có khoảng 4% liều dùng được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu và khoảng 6% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Dược động học của Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính là tuyến tính với liều uống Losartan kali tới 200 mg. Sau khi uống, nồng độ losartan trong huyết tương và chất chuyển hóa hoạt tính của nó giảm theo cấp số nhân với thời gian bán thải của Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính lần lượt là 2 giờ và 6-9 giờ. Trong liều 100 mg mỗi ngày một lần, losartan và chất chuyển hóa hoạt tính của nó đều không tích tụ đáng kể trong huyết tương. Cả bài tiết đường mật và bài tiết nước tiểu đều góp phần đào thải losartan và các chất chuyển hóa của nó. Sau khi uống losartan được gắn nhãn ^{14}C , Losartan và các chất chuyển hóa thải trừ qua nước tiểu khoảng 35%, qua phân khoảng 58%.

15/16



Đặc điểm ở bệnh nhân

Losartan/Hydrochlorothiazid

Nồng độ trong huyết tương của Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó cũng như sự hấp thu Hydrochlorothiazid ở người cao tuổi bị tăng huyết áp không khác biệt đáng kể so với ở người trẻ tuổi bị tăng huyết áp.

Losartan

Sau khi thuốc được dùng qua đường uống ở bệnh nhân bị xơ gan do rượu từ nhẹ đến trung bình, nồng độ trong huyết tương của Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó lần lượt cao hơn 5 lần và 1,7 lần so với những tình nguyện viên là nam giới trẻ tuổi.

Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC của Losartan ở nam giới là người Nhật và người không phải người Nhật khỏe mạnh là không khác nhau. Tuy nhiên, AUC của chất chuyển hóa acid Carboxylic (E-3174) dường như khác nhau giữa hai nhóm người tham gia thử nghiệm, với mức độ tiếp xúc ở các đối tượng là người Nhật cao hơn khoảng 1,5 lần so với các đối tượng không phải người Nhật. Ý nghĩa lâm sàng của những kết quả này không được biết đến.

Cả Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều không thể được loại bỏ khỏi cơ thể bệnh nhân bằng quá trình thẩm tách máu.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vi Alu/Alu $\times$ 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 6 vi Alu/Alu $\times$ 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vi Alu/Alu $\times$ 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: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

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

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

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

Tên cơ sở sản xuất thuốc: CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE

Địa chỉ: Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An.