



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Rx LOSASTAL-HL

(Viên nén losartan kali 50 mg & hydrochlorothiazid 12,5 mg USP)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

*Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại
gặp phải khi sử dụng thuốc*

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Losartan kali 50mg và hydrochlorothiazid 12,5mg.

Thành phần tá dược: Maize starch; lactose; cellulose vi tinh thể; povidon K-30; colloidal silica khan; natri starch glycolat; magnesi stearat; purified talc; Film coating quinoline yellow lake.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, hai mặt lõm và trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định để điều trị tăng huyết áp vô căn ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi chỉ sử dụng riêng losartan kali hoặc hydrochlorothiazid.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Tăng huyết áp

Losartan và hydrochlorothiazid không được sử dụng như liệu pháp ban đầu, nhưng ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ chỉ bằng losartan kali hoặc hydrochlorothiazid.

Chuẩn liều cho từng thành phần riêng lẻ (losartan và hydrochlorothiazid) được khuyến cáo.

Tùy theo tình trạng lâm sàng, chuyển từ đơn trị liệu sang phối hợp cố định có thể được xem xét ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ.

Liều dùng duy trì thông thường của losartan/hydrochlorothiazid (losartan/HCTZ) là một viên 50 mg/12,5 mg một ngày hàng ngày. Đối với những người bệnh không đáp ứng đầy đủ với liều 50mg /12,5 mg, có thể tăng liều lên tới 100 mg/25 mg một lần hàng ngày. Liều tối đa là 100 mg/25 mg một lần mỗi ngày. Thông thường, tác dụng điều trị tăng huyết áp đạt được trong vòng 3-4 tuần đầu điều trị. Losartan/HCTZ 100 mg/25 mg được chỉ định cho bệnh nhân đòi hỏi liều 100 mg losartan để có thể kiểm soát được huyết áp.

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

Không cần điều chỉnh liều ban đầu ở bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30 - 50ml/phút).

Không nên dùng viên nén losartan/HCTZ cho bệnh nhân hạ thận nhân tạo.

Không được sử dụng viên nén losartan/HCTZ ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).

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

Suy giảm thể tích và/hoặc muối cần phải được điều trị trước khi dùng viên nén Losartan/HCTZ.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan:

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

Sử dụng ở người cao tuổi:

Điều chỉnh liều thường không cần thiết ở người cao tuổi.

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

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên. Do vậy, không dùng Losartan/HCTZ cho trẻ em và thanh thiếu niên.

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Viên nén Losartan-HL nên được nuốt nguyên viên với một ly nước.

Có thể dùng viên nén Losartan-HL cùng với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Viên nén Losartan-HL ó thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Bệnh nhân quá mẫn với losartan, các hợp chất có nguồn gốc sulphonamid (như hydrochlorothiazid) hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

Bệnh nhân đang điều trị hạ kali máu hoặc tăng calci máu.

Bệnh nhân suy gan nặng, ứ mật và các rối loạn tắc nghẽn đường mật.

Bệnh nhân bị hạ natri máu dai dẳng.

Bệnh nhân bị tăng acid uric máu/bệnh gout có triệu chứng

Phụ nữ mang thai ở 03 tháng giữa và 03 tháng cuối của thai kỳ.

Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút)

Bệnh nhân vô niệu.

Sử dụng đồng thời với các sản phẩm chứa aliskiren là chống chỉ định đối với bệnh nhân đái tháo đường và suy thận (GFR < 60 ml/min/1,73m²).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Losartan:

Phù mạch

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

Hạ huyết áp và suy giảm thể tích nội mạch

Hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra ngay sau lần dùng thuốc đầu tiên ở những bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc natri do dùng thuốc lợi tiểu liều cao, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn. Các tình trạng này cần được điều trị trước khi dùng viên nén Losartan/HCTZ.

Mất cân bằng điện giải

Mất cân bằng điện giải thường xảy ra ở bệnh nhân suy thận, kèm hoặc không kèm đái tháo đường, cần phải được chú ý. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali và độ thanh thải creatinin trong huyết tương; đặc biệt là bệnh nhân bị suy tim và có độ thanh thải creatinin trong khoảng 30-50 ml/phút cần được theo dõi chặt chẽ.

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

Suy giảm chức năng gan

Dựa vào dữ liệu dược động học chứng minh sự gia tăng đáng kể nồng độ huyết tương của losartan ở bệnh nhân xơ gan. Losartan/HCTZ nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử suy gan từ nhẹ đến trung bình. Không có kinh nghiệm trong việc điều trị bằng losartan ở những bệnh nhân suy gan nặng. Bởi vậy viên nén losartan/HCTZ là chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Suy giảm chức năng thận

Đã có báo cáo về hậu quả của việc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, làm thay đổi chức năng thận, bao gồm suy thận (đặc biệt, ở những bệnh nhân chức năng thận phụ thuộc vào hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, như là những bệnh nhân bị suy tim nặng hoặc những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận trước đó). Cũng như các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosteron khác, sự tăng urea máu và creatinin huyết thanh đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc chứng hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận đơn độc; những thay đổi này trên chức năng thận có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị. Losartan nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc đơn độc.

Ghép thận

Không có kinh nghiệm trong điều trị ở những bệnh nhân ghép thận.

Tăng aldosteron nguyên phát

Những bệnh nhân bị chứng tăng aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp hoạt động thông qua ức chế hệ thống renin-angiotensin. Bởi vậy, việc sử dụng losartan kali/hydrochlorothiazid không được khuyến cáo.

Bệnh mạch vành và bệnh máu não

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

Suy tim

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

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

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

Sự khác biệt về chủng tộc

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, losartan và các thuốc chẹn angiotensin khác dường như ít hiệu quả làm hạ huyết áp ở người da đen hơn so với chủng tộc khác, có thể bởi vì trạng thái renin thấp là phổ biến hơn ở chủng người da đen bị tăng huyết áp.

Phụ nữ có thai

Các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (AIIIRA) không nên dùng trong thai kỳ. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIIRA là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay thế các liệu pháp chống tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn cho phụ nữ có thai. Khi được chẩn đoán mang thai, cần ngưng ngay việc điều trị bằng các thuốc AIIIRA, và bắt đầu liệu pháp thay thế.

Ức chế đồng thời hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Ức chế đồng thời RAAS thông qua việc kết hợp giữa thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren do vậy không được khuyến cáo.

Nếu liệu pháp ức chế đồng thời là thực sự cần thiết, điều này chỉ nên dưới sự giám sát của chuyên gia và phải theo dõi chặt chẽ chức năng của thận, các chất điện giải và huyết áp. Các chất ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời ở những bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Hydrochlorothiazid:

Hạ huyết áp và mất cân bằng điện giải/thể dịch

Cũng giống như các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra ở một vài bệnh nhân. Bệnh nhân cần được quan sát các dấu hiệu lâm sàng của mất cân bằng điện giải và thể dịch, ví dụ suy giảm thể tích, hạ natri máu, nhiễm kiềm huyết giảm clo, giảm magiesi máu hoặc giảm kali máu có thể xảy ra trong quá trình nôn và tiêu chảy xen kẽ. Cần định kỳ xét nghiệm các chất điện giải huyết thanh ở những bệnh nhân như vậy. Hạ natri máu pha loãng có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị thiếu máu trong thời tiết nóng.

Ảnh hưởng đến chuyển hóa và nội tiết

Dùng thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Việc điều chỉnh liều lượng thuốc đái tháo đường, bao gồm cả insulin, có thể được yêu cầu.

Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và có thể gây ra tình trạng tăng calci huyết thanh không liên tục và nhẹ. Tăng calci máu đáng kể có thể là bằng chứng của bệnh cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng dùng thiazid trước khi thực hiện các xét nghiệm về chức năng tuyến cận giáp.

Các thiazid có thể làm giảm bài niệu calci và có thể gây ra sự tăng calci huyết thanh nhẹ và gián đoạn. Tăng calci máu rõ rệt có thể là bằng chứng của chứng cường cận giáp thể ẩn. Các thuốc thiazid nên ngưng sử dụng trước khi tiến hành các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Sự gia tăng nồng độ cholesterol và triglyceride có thể liên quan tới tác dụng lợi niệu của thiazid.

Điều trị với thiazid có thể làm tăng acid uric máu và/hoặc gây bệnh gút ở một số bệnh nhân. Bởi vì losartan làm giảm acid uric, losartan kết hợp với hydrochlorothiazid sẽ làm giảm tác dụng này của thuốc lợi tiểu.

Suy giảm chức năng gan

Thiazid nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan thể hoạt động vì nó có thể gây ứ mật trong gan và vì những thay đổi nhỏ về cân bằng thể dịch và điện giải có thể gây ra hôn mê gan.

Viên nén losartan/HCTZ là chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng.

Ung thư da không phải khối u ác tính (NMSC)

Bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid nên được thông báo về nguy cơ NMSC và được khuyến nên thường xuyên kiểm tra da xem có bất kỳ tổn thương mới nào không và báo cáo kịp thời mọi tổn thương da đáng ngờ. Các biện pháp phòng ngừa như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV, và trong trường hợp có tiếp xúc, cần bảo vệ da đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Những tổn thương da đáng ngờ nên được kiểm tra kịp thời. Việc sử dụng hydrochlorothiazid cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã từng bị NMSC trước đó.

Khác

Ở những bệnh nhân dùng thiazid, các phản ứng quá mẫn có thể xảy ra dù có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Sự bùng phát hoặc hoạt hóa lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo trong quá trình sử dụng các thiazid.

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Không nên sử dụng thuốc này đối với những bệnh nhân gặp các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt enzyme Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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 nên sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 03 tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 03 tháng giữa và 03 tháng cuối của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với các chất ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận. Tuy nhiên, không thể loại trừ sự gia tăng nguy cơ nhỏ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học có kiểm soát về nguy cơ với thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II (AIIRA), những nguy cơ tương tự có thể xảy ra đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang liệu pháp điều trị chống tăng huyết áp thay thế an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai nên ngừng điều trị bằng AIIRA ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Tiếp xúc với AIIRA trong 03 tháng giữa và 03 tháng cuối của thai kỳ được biết là gây độc cho người (suy thận, ít nước ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu tiếp xúc với AIIRA xảy ra từ ba tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

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

Hydrochlorothiazid

Có kinh nghiệm hạn chế về sử dụng hydrochlorothiazid trong thai kỳ, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Nghiên cứu trên động vật là không đủ.

Hydrochlorothiazid đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazid, việc sử dụng chất này trong 03 tháng giữa và 03 tháng cuối của thai kỳ có thể ảnh hưởng đến tưới máu nhau thai và có thể ảnh hưởng đến thai nhi và trẻ sơ sinh như chứng vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên được sử dụng trong các trường hợp phù thai, 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 có tác dụng có lợi đối với tiến trình của bệnh.

Hydrochlorothiazid không nên được sử dụng trong tăng huyết áp vô căn ở phụ nữ có thai trừ những trường hợp hiếm gặp không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác.

Phụ nữ cho con bú:

Các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II

Vì không có sẵn các thông tin liên quan đến sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú, viên nén losartan/HCTZ không được khuyến cáo. Nên sử dụng các liệu pháp điều trị thay thế đã được chứng minh an toàn để sử dụng trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt đối với trẻ sinh non hoặc trẻ sơ sinh.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid bài tiết một lượng nhỏ qua sữa mẹ. Các thuốc thiazid liều cao có thể gây ra bài niệu mạnh dẫn đến ức chế sản xuất sữa. Không khuyến cáo dùng viên nén losartan/HCTZ trong thời kỳ cho con bú. Nếu viên nén losartan/HCTZ được sử dụng trong thời kỳ cho con bú, liều nên được giữ ở mức thấp nhất có thể.

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 và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe và vận hành máy móc cần ghi nhớ rằng các thuốc điều trị tăng huyết áp đôi khi có thể gây ra chóng mặt hoặc buồn ngủ, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Losartan:

Rifampicin và fluconazol đã được báo cáo làm giảm nồng độ của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Cũng như các thuốc chẹn angiotensin II hoặc các thuốc có tác dụng tương tự, khi dùng kết hợp với các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolacton, triamteren, amilorid); các thuốc bổ sung kali; hoặc các chất thay thế muối có chứa kali, đều có thể làm tăng kali huyết.

Cũng giống như các thuốc khác ảnh hưởng đến sự bài tiết natri, sự bài tiết lithium có thể bị giảm. Bởi vậy, nồng độ lithium huyết thanh nên được theo dõi cẩn thận nếu muối lithium được dùng đồng thời với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Khi dùng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II với các thuốc kháng viêm không steroid- NSAID (ví dụ các thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic ở liều chống viêm) và các NSAID không chọn lọc, hiệu quả chống tăng huyết áp có thể giảm. Việc sử dụng đồng thời các thuốc chẹn angiotensin II hoặc các thuốc lợi tiểu với các NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy thận, bao gồm cả suy thận cấp, và làm tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt là ở những bệnh nhân trước đó có chức năng thận kém. Phối hợp này phải được sử dụng thận trọng, đặc biệt ở những người cao tuổi. Các bệnh nhân cần phải được bù nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận khi khởi đầu điều trị bằng phối hợp và định kỳ về sau.

Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương được điều trị với các NSAID, bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc COX-2, phối hợp với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II có thể dẫn đến suy thận. Những tác động này thường có thể hồi phục được.

Dữ liệu lâm sàng đã chỉ ra rằng sự phong bế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp các chất ức chế men chuyển, các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tỷ lệ xuất hiện thường xuyên hơn các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu, và suy thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc dùng riêng lẻ các tác nhân trên.

Các thuốc khác bao gồm thuốc hạ huyết áp như thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, baclofen, amifostin: Sử dụng kết hợp với các thuốc hạ huyết áp, như là tác dụng chính hoặc phụ; có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Hydroclorothiazid:

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

Rượu, barbiturat, thuốc gây mê hoặc thuốc chống trầm cảm: làm trầm trọng tác dụng hạ huyết áp thể đứng.

Các thuốc chống đái tháo đường (các thuốc uống và insulin): Điều trị bằng hydrochlorothiazid có thể ảnh hưởng đến sự dung nạp glucose. Có thể phải điều chỉnh liều của thuốc chống đái tháo đường. Metformin nên được sử dụng thận trọng bởi nguy cơ nhiễm acid lactic gây ra bởi suy thận có liên quan đến hydrochlorothiazid.

Các thuốc chống tăng huyết áp khác: Có tác dụng cộng lực.

Cholestyramin và nhựa colestipol: Sự hấp thu của hydrochlorothiazid bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của các nhựa trao đổi anion. Liều đơn của cholestyramin hoặc nhựa colestipol kết hợp với hydrochlorothiazid làm giảm sự hấp thu của nó ở hệ tiêu hóa tương ứng lên tới 85% và 43%.

Các corticosteroid, ACTH: Gây trầm trọng hơn tình trạng suy giảm các chất điện phân, đặc biệt là hạ kali máu.

Các pressor amin (ví dụ adrenalin): Có thể làm giảm đáp ứng với các pressor amin nhưng không đủ để ngưng sử dụng chúng.

Thuốc giãn cơ xương không khử cực (ví dụ tubocurarin): Có thể làm tăng đáp ứng giãn cơ.

Lithium: Các thuốc lợi tiểu làm giảm độ thanh thải thận của lithium và làm tăng độc tính của lithium, vì vậy không khuyến cáo phối hợp.

Các thuốc điều trị gout (probenecid, sulfinpyrazon và allopurinol): Có thể cần phải điều chỉnh liều các thuốc làm tăng acid uric niệu vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Tăng liều của probenecid hoặc sulfinpyrazon có thể cần thiết. Dùng đồng thời 1 thuốc thiazid có thể làm tăng tỷ lệ các phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Các tác nhân kháng cholinergic (ví dụ atropin, biperiden): Làm tăng sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu thiazid bằng cách giảm nhu động của dạ dày-ruột và tăng tốc độ rỗng của dạ dày.

Các tác nhân gây độc tế bào (ví dụ: cyclophosphamid, methotrexat): Thiazid làm giảm bài tiết qua thận của các thuốc gây độc tế bào và làm tăng tác dụng ức chế tùy của chúng.

Các salicylate: Trong trường hợp dùng liều cao các salicylat, hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng gây độc của salicylate trên hệ thần kinh trung ương.

Methyldopa: Đã có những báo cáo riêng biệt về thiếu máu tán huyết xảy ra khi dùng kết hợp hydrochlorothiazid và methyldopa.

Cyclosporin: Điều trị kết hợp với cyclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và biến chứng kiểu gout.

Các digitalis glycosid: Hạ kali máu hoặc hạ magnesi do thiazide máu có thể làm tăng nguy cơ khởi phát rối loạn nhịp tim do digitalis.

Các thuốc ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh: Cần theo dõi định kỳ kali huyết thanh và ECG khi dùng losartan/hydrochlorothiazid cùng với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết thanh (ví dụ các digitalis glycosid và các thuốc chống loạn nhịp) và với

các thuốc gây xoắn đỉnh sau đó (nhịp nhanh thất) (bao gồm một vài thuốc chống loạn nhịp tim). Hạ kali máu là một yếu tố ảnh hưởng đến xoắn đỉnh.

- Các thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (ví dụ quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- Các thuốc chống loạn nhịp nhóm III (ví dụ amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Một số thuốc chống loạn thần (ví dụ thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Các thuốc khác (ví dụ: bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin tiêm tĩnh mạch).

Các muối calci: Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ calci huyết thanh do làm giảm bài tiết. Nếu phải kê đơn các thuốc bổ sung calci, nồng độ calci huyết thanh cần phải được theo dõi và có thể cần điều chỉnh liều của calci.

Các tương tác với xét nghiệm trong phòng thí nghiệm: Do ảnh hưởng đến sự chuyển hóa calci, các thiazid có thể can thiệp vào các xét nghiệm về chức năng tuyến cận giáp.

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

Thuốc cản quang chứa iod: Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, tăng nguy cơ gây suy thận cấp, đặc biệt khi dùng cùng với liều cao các sản phẩm chứa iod. Bệnh nhân nên được bù nước trước khi dùng thuốc.

Amphotericin B (tiêm), các corticosteroid, ACTH, các thuốc nhuận tràng, hoặc glycyrrhizin: Hydrochlorothiazid có thể làm trầm trọng thêm sự mất cân bằng điện giải, đặc biệt là hạ kali máu.

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

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo 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 ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$) và không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Trong các thử nghiệm lâm sàng với losartan kali và hydrochlorothiazid, không quan sát thấy những tác dụng phụ đặc biệt đối với dạng thuốc phối hợp. Các phản ứng có hại được giới hạn ở những người trước đây dùng losartan kali và/hoặc hydrochlorothiazid.

Trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đối với tăng huyết áp vô căn, chóng mặt là tác dụng phụ duy nhất đã được báo cáo với tỷ lệ mắc phải cao hơn giả dược khoảng 1% hoặc nhiều hơn ở bệnh nhân được điều trị với losartan và hydrochlorothiazid.

Các tác dụng phụ đã được quan sát đối với từng thành phần riêng lẻ có thể là những phản ứng có hại tiềm ẩn đối với phối hợp losartan/HCTZ, cụ thể như sau:

Losartan

Hệ cơ quan	Phản ứng có hại	Tần suất
------------	-----------------	----------

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, tụ máu, tan máu	Ít gặp
	Giảm tiểu cầu	Không xác định
Rối loạn tim	Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, đau xương ức, đau thắt ngực, block nhĩ thất độ II, tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, tim đập nhanh, loạn nhịp tim (rung nhĩ, nhịp xoang chậm, nhịp tim nhanh, nhịp nhanh thất, rung thất)	Ít gặp
Rối loạn tai và tai trong	Chóng mặt, ù tai	Ít gặp
Rối loạn mắt	Nhìn mờ, nóng/nhói trong mắt, viêm kết mạc, giảm thị lực	Ít gặp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu	Thường gặp
	Táo bón, đau rang, khô miệng, đầy hơi, viêm dạ dày, nôn	Ít gặp
Các rối loạn chung và tại các vị trí dùng thuốc	Viêm tụy	Không xác định
	Suy nhược, mệt mỏi, đau ngực	Thường gặp
	Phù mắt, phù, sốt	Ít gặp
Rối loạn gan- mật	Triệu chứng giống cúm, khó chịu	Không xác định
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Bất thường chức năng gan	Không xác định
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Mẫn cảm: các phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm phù thanh quản và thanh môn gây ra khó thở và/hoặc phù mắt, môi, họng, và/hoặc lưỡi; ở một vài bệnh nhân phù mạch đã được báo cáo trong quá khứ có liên quan đến việc sử dụng các thuốc khác, bao gồm cả các thuốc ức chế men chuyển	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Biếng ăn, bệnh gút	Ít gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút cơ, đau lưng, đau chân, đau cơ	Thường gặp
	Đau tay, sưng khớp, đau đầu gối, đau cơ xương, đau vai, cứng khớp, đau khớp, viêm khớp, lao khớp, đau nhức toàn thân, yếu cơ	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Tiêu cơ vân	Không xác định
	Đau đầu, chóng mặt	Thường gặp

	Căng thẳng, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại biên, run, đau nửa đầu, ngất	Ít gặp
	Loạn vị giác	Không xác định
Rối loạn tâm thần	Chứng mất ngủ	Thường gặp
	Lo âu, rối loạn lo âu, rối loạn hoảng sợ, nhâm lẫn, trầm cảm, giấc mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ, ngủ gà, giảm trí nhớ	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy thận	Thường gặp
	Tiểu đêm, tiểu rắt, nhiễm khuẩn đường niệu	Ít gặp
Rối loạn hệ thống sinh sản và ngực	Giảm ham muốn, rối loạn cương dương, liệt dương	Ít gặp
Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	Ho, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, sung huyết mũi, viêm xoang, rối loạn xoang	Thường gặp
	Khó chịu ở họng, viêm họng, viêm thanh quản, khó thở, viêm cuống phổi, chảy máu cam, viêm mũi, tắc nghẽn đường hô hấp	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Hói, viêm da, khô da, ban đỏ, chứng đỏ bừng, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, phát ban, nổi mề đay, đỏ mề hôi	Ít gặp
Rối loạn mạch	Viêm mạch	Ít gặp
	Hạ huyết áp thể đứng liên quan đến liều	Không xác định
Các nghiên cứu khác	Tăng kali máu, giảm nhẹ hematocrit và hemoglobin, hạ đường huyết	Thường gặp
	Tăng nhẹ urea và nồng độ creatinin huyết thanh	Ít gặp
	Tăng men gan và bilirubin	Rất hiếm gặp
	Hạ natri máu	Không xác định

Hydrochlorothiazid

Hệ cơ quan	Phản ứng có hại	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu	Ít gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phản ứng phản vệ	Hiếm gặp
Rối loạn dinh dưỡng và	Biếng ăn, tăng đường huyết, tăng acid	Ít gặp

chuyển hóa	uric máu, hạ kali máu, hạ natri máu	
Rối loạn tâm thần	Chứng mất ngủ	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu	Thường gặp
Rối loạn mắt	Mờ mắt thoáng qua, chứng thấy sắc vàng	Ít gặp
Rối loạn mạch máu	Viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch dưới da)	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Suy hô hấp bao gồm viêm phổi kẽ và phù phổi	Ít gặp
Rối loạn hệ 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	Chứng vàng da (vàng da ú mật trong gan), viêm tụy	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Nhạy cảm với ánh sáng, nổi mào đay, hoại tử biểu bì nhiễm độc	Ít gặp
	Lupus ban đỏ	Không xác định
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút cơ	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Đái tháo đường, viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận, suy thận	Ít gặp
Các rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Sốt, chóng mặt	Ít gặp

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều losartan/hydrochlorothiazid. Khuyến cáo điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nên ngưng điều trị bằng viên nén losartan/hydrochlorothiazid và theo dõi kỹ bệnh nhân. Các biện pháp được đề xuất bao gồm gây nôn nếu mới nuốt phải và bù nước, điều trị mất cân bằng điện giải, hôn mê gan và hạ huyết áp bằng các thủ tục tiêu chuẩn đã được thiết lập.

Losartan: Dữ liệu có sẵn về quá liều ở người còn hạn chế. Phổ biến nhất của quá liều losartan là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra do sự kích thích thần kinh phó giao cảm (thần kinh phế vị). Nếu xuất hiện hạ huyết áp triệu chứng, nên tiến hành điều trị hỗ trợ. Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đều không thể loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Hydrochlorothiazid: Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất của quá liều là các dấu hiệu của suy giảm chất điện giải (hạ kali máu, hạ clo máu, hạ natri máu) và mất nước do bài niệu quá mức. Nếu bệnh nhân cũng được điều trị với digitalis, chứng hạ kali máu có

thể làm tăng rối loạn nhịp tim. Tỷ lệ hydrochlorothiazid được loại bỏ bằng thẩm tách máu chưa được thiết lập.

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 và hydrochlorothiazid được chứng minh là có tác dụng cộng lực trong hạ huyết áp; làm giảm huyết áp nhiều hơn so với khi dùng riêng từng thành phần. Tác dụng này được cho là kết quả của tác động hỗ trợ lẫn nhau của cả hai thành phần. Ngoài ra, do tác dụng lợi tiểu, hydrochlorothiazid làm tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng tiết aldosterone, giảm kali huyết thanh và tăng nồng độ angiotensin II. Sử dụng losartan ngăn chặn tất cả các tác dụng sinh lý của angiotensin II và thông qua việc ức chế aldosteron có thể dẫn đến giảm sự mất kali do lợi tiểu.

Losartan cho thấy có tác dụng tăng acid uric niệu ở mức độ nhẹ và thoáng qua. Hydrochlorothiazid được chứng minh có thể gây tăng acid uric ở mức độ nhẹ. Sự kết hợp losartan và hydrochlorothiazid có khuynh hướng làm giảm sự tăng acid uric gây ra bởi của thuốc lợi tiểu.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Losartan: Sau khi dùng đường uống, losartan được hấp thu tốt và trải qua giai đoạn chuyển hóa lần đầu tạo thành chất chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính và các chất chuyển hoá không có hoạt tính khác. Sinh khả dụng toàn thân của losartan xấp xỉ 33%. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đạt được tương ứng là sau 1 giờ và sau 3-4 giờ. Không có sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng tới nồng độ trong huyết tương của losartan khi thuốc được dùng cùng bữa ăn.

Phân bố

Losartan: Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó liên 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 đã chỉ ra rằng losartan đi qua hàng rào máu não rất ít (nếu có).

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

Chuyển hóa

Losartan: Khoảng 14% liều losartan dùng đường uống được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính. Sau khi uống, losartan kali có chất đánh dấu ^{14}C , chất phóng xạ tuần hoàn trong huyết tương chủ yếu là losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó. Sự biến đổi tối thiểu của losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đã được quan sát ở khoảng 1% đối tượng nghiên cứu.



Ngoài chất chuyển hóa có hoạt tính, các chất chuyển hóa không có hoạt tính cũng được hình thành bao gồm 2 chất chuyển hóa chính tạo thành bởi sự hydroxyl hóa chuỗi bên butyl và một chất chuyển hóa nhỏ là glucuronid N-2 tetrazol.

Thải trừ

Losartan: Độ thanh thải huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tương ứng là khoảng 600 ml/phút và 50 ml/phút. Độ thanh thải thận của losartan và chất chuyển hóa hoạt tính của nó tương ứng là 74 ml/phút và 26 ml/phút. Khi dùng losartan đường uống, khoảng 4% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không thay đổi và khoảng 6% liều dùng bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tuyến tính với các liều lên đến 200 mg losartan kali dùng đường uống.

Sau khi dùng đường uống, nồng độ trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó giảm theo cấp số nhân với thời gian bán thải tương ứng là khoảng 2 giờ và 6-9 giờ. Đối với liều dùng 100 mg 01 lần mỗi ngày, cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đều không tích lũy đáng kể trong huyết tương.

Sự thải trừ của losartan và các chất chuyển hóa của nó qua cả đường mật và đường tiểu. Sau khi uống losartan có đánh dấu ^{14}C , khoảng 35% chất phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 58% trong phân.

Hydrochlorothiazid: Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa nhưng được thải trừ nhanh chóng nhờ thận. Khi nồng độ huyết tương được theo dõi trong ít nhất 24 giờ, thời gian bán thải huyết tương quan sát được trong khoảng từ 5,6 giờ tới 14,8 giờ. Có ít nhất 61% liều uống được thải trừ ở dạng không thay đổi trong vòng 24 giờ.

Đặc điểm trên bệnh nhân

Losartan-Hydrochlorothiazid: Nồng độ trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó và sự hấp thu hydrochlorothiazid ở người cao tuổi bị tăng huyết áp không có khác biệt đáng kể so với ở bệnh nhân tăng huyết áp trẻ tuổi

Losartan: Sau khi dùng đường uống ở những bệnh nhân xơ gan do rượu mức độ nhẹ đến vừa, nồng độ trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tăng tương ứng là 5 lần và 1,7 lần so với kết quả ở người tình nguyện nam khỏe mạnh, trẻ tuổi. Các nghiên cứu dược động học đã chỉ ra rằng AUC của losartan ở người Nhật Bản và các đối tượng không phải người Nhật Bản (nam khỏe mạnh) không có sự khác biệt. Tuy nhiên, AUC của chất chuyển hóa acid carboxylic (E-3174) ở đối tượng người Nhật Bản cao hơn khoảng 1,5 lần so với những đối tượng không phải người Nhật Bản. Ý nghĩa lâm sàng của những kết quả này là chưa được biết đến.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không thể loại bỏ bằng thẩm tách máu.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vi x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN



Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C ở nơi khô ráo. Tránh ánh sáng.

16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

USP

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

Cơ sở sản xuất: **Stallion Laboratories Pvt. Ltd.**

Địa chỉ: Plot No.C1B-305, 2, 3, 4 & 5,G.I.D.C.,Kerala (Bavla) Dist.: Ahmedabad, Gujarat State, India (Ấn Độ).

