

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC OLMEPRESS PLUS 40 MG/12,5 MG

- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- *Để xa tầm tay trẻ em.*
- *Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.*

TÊN THUỐC: OLMEPRESS PLUS 40 MG/12,5 MG

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Olmesartan medoxomil.....40 mg;

Hydrochlorothiazid.....12,5 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, magnesium stearate, lactose monohydrate, povidone K30, hydroxypropylcellulose, opadry Y-1-7000 white (thành phần: Hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 400), iron oxide red (E-172), iron oxide yellow (E-172), water purified*.

*Không có mặt trong thuốc thành phẩm.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu vàng, hình trụ, một mặt có logo D3.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.

Olmesartan/hydrochlorothiazid dạng phối hợp liều cố định được chỉ định cho bệnh nhân người lớn có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ bằng olmesartan medoxomil 40 mg đơn trị liệu.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Người lớn

Liều dùng khuyến cáo của olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg hoặc 40 mg/25 mg là 1 viên mỗi ngày.

Olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg có thể được dùng ở những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp đầy đủ với olmesartan medoxomil 40 mg đơn trị liệu.

Olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg có thể được dùng ở những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp đầy đủ với olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg.

Để thuận tiện, những bệnh nhân đang dùng olmesartan medoxomil và hydrochlorothiazid từ các viên riêng lẻ có thể chuyển sang dùng viên kết hợp olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg và 40 mg/25 mg có chứa cùng liều lượng của mỗi thành phần.

Thuốc này có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Ở người cao tuổi, liều kết hợp được khuyến cáo giống liều dành cho người lớn.

Cần theo dõi chặt chẽ huyết áp bệnh nhân.

Suy thận

Chống chỉ định dùng olmesartan/hydrochlorothiazid cho những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Liều tối đa của olmesartan medoxomil ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin 30– 60 ml/phút) là 20 mg olmesartan medoxomil, 1 lần mỗi ngày do kinh nghiệm sử dụng liều cao hơn ở nhóm bệnh nhân này còn hạn chế và nên theo dõi định kỳ. Do đó, chống chỉ định dùng olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg và 40 mg/25 mg cho bệnh nhân suy thận ở mọi mức độ.

Suy gan

Olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg và 40 mg/25 mg nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy gan nhẹ. Cần theo dõi chặt chẽ huyết áp và chức năng thận ở những bệnh nhân suy gan đang dùng thuốc lợi tiểu và/hoặc các thuốc chống tăng huyết áp khác. Ở những bệnh nhân suy gan vừa, liều khởi đầu được khuyến cáo là 10 mg olmesartan medoxomil, một lần mỗi ngày và liều tối đa không được vượt quá 20 mg, một lần mỗi ngày. Không có kinh nghiệm sử dụng olmesartan medoxomil ở những bệnh nhân suy gan nặng. Do đó, không nên sử dụng olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg và olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg ở những bệnh nhân suy gan vừa và nặng, cũng như có tình trạng ứ mật và tắc mật.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg và 40 mg/25 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu.

Cách dùng:

Uống nguyên viên thuốc với một lượng nước vừa đủ (ví dụ: một cốc nước). Không được nhai viên thuốc và nên uống vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với các hoạt chất, với bất kỳ tá dược nào của thuốc hoặc các thuốc khác là dẫn xuất của sulfonamid (vì hydrochlorothiazid là một dẫn chất của sulfonamide).
- Suy thận.
- Hạ kali máu kéo dài, tăng calci máu, hạ natri máu và tăng acid uric máu có triệu chứng.
- Suy gan vừa và nặng, ứ mật và rối loạn tắc mật.
- Ba tháng giữa và cuối của thai kỳ.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời olmesartan/hydrochlorothiazid với các sản phẩm có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60$ ml/phút/1,73 m²).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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

Tăng nguy cơ ung thư da không phải khối u ác tính (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] với liều tích lũy gia tăng của phối hợp hydrochlorothiazid (HCTZ) đã được quan sát trong hai nghiên cứu dịch tễ học được tiến hành tại Cơ quan đăng ký ung thư quốc gia Đan Mạch. Các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng của HCTZ có thể là một cơ chế của NMSC.

Bệnh nhân dùng HCTZ nên được thông báo về nguy cơ NMSC và nên thường xuyên được kiểm tra da cho bất kỳ tổn thương mới và báo cáo kịp thời bất kỳ tổn thương da đáng ngờ. Các biện pháp phòng ngừa có thể như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và trong trường hợp phơi nhiễm, nên chỉ dẫn bảo vệ đầy đủ để giúp bệnh nhân giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Nghi ngờ tổn thương da cần được kiểm tra kịp thời có thể bao gồm kiểm tra mô học của mẫu sinh thiết.

Việc sử dụng HCTZ cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân có tiền sử mắc NMSC trước đó.

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 bị giảm thể tích và/hoặc natri do dùng thuốc lợi tiểu mạnh, chế độ ăn kiêng muối, tiêu chảy hoặc nôn. Những tình trạng như vậy cần được điều chỉnh trước khi dùng olmesartan/hydrochlorothiazid.

Các tình trạng khác có kích thích hệ thống renin-angiotensin-aldosterone

Ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ: bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận) điều trị bằng các thuốc ảnh hưởng đến hệ thống này có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, tăng ure máu, thiếu niệu hoặc hiếm khi suy thận cấp.

Tăng huyết áp mạch thận

Tăng nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng và suy thận ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở một bên duy nhất còn chức năng được điều trị với thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone.

Suy thận và ghép thận

Olmesartan/hydrochlorothiazid không nên dùng cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Liều tối đa của olmesartan medoxomil ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin 30- 60 ml/phút) là 20 mg olmesartan medoxomil, một lần/ngày. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân như vậy, nên thận trọng khi dùng olmesartan/hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg và 20 mg/25 mg và khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric trong huyết thanh. Tăng nitơ máu do thuốc lợi tiểu thiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Nếu có bằng chứng cho thấy suy thận đang tiến triển, cần đánh giá lại sự cần thiết của việc điều trị và cân nhắc ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu.

Do đó, chống chỉ định dùng olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg và 40 mg/25 mg cho bệnh nhân suy thận ở mọi giai đoạn.

Chưa có kinh nghiệm về việc dùng olmesartan/hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân mới ghép thận.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng 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 ức kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren. Nếu liệu pháp ức kép được coi là cần thiết thì chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia và phải thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Suy gan

Hiện tại chưa có kinh nghiệm về việc dùng olmesartan medoxomil ở những bệnh nhân bị suy gan nặng. Ở những bệnh nhân suy gan vừa, liều tối đa là 20 mg olmesartan medoxomil.

Hơn nữa, những thay đổi nhỏ về cân bằng điện giải và dịch thể trong quá trình điều trị bằng thiazid có thể gây hôn mê gan ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển.

Do đó, chống chỉ định sử dụng olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg và 40 mg/25 mg ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan vừa và nặng, ứ mật và tắc mật. Cần thận trọng ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ.

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

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

Tăng aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân bị 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. Do đó, không khuyến cáo sử dụng olmesartan/hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân này.

Ảnh hưởng đến chuyển hóa và nội tiết

Điều trị với thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Ở những bệnh nhân tiểu đường, có thể cần phải điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc điều trị đái tháo đường đường uống. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể biểu hiện trong quá trình điều trị với thiazid.

Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid là những tác dụng không mong muốn có liên quan đến việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid.

Tăng acid uric máu hoặc cơn gút có thể xảy ra ở một số bệnh nhân đang điều trị bằng thiazid.

Mất cân bằng điện giải

Đối với bất kỳ bệnh nhân nào đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu, cần đánh giá định kỳ chất điện giải trong huyết thanh ở các khoảng thời gian thích hợp.

Các thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể gây mất cân bằng dịch thể hoặc chất điện giải (bao gồm hạ kali máu, hạ natri máu và nhiễm kiềm do hạ clo máu). Các dấu hiệu cảnh báo của mất cân bằng dịch thể hoặc điện giải là khô miệng, khát nước, suy nhược, thờ ơ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn.

Nguy cơ hạ kali máu là lớn nhất ở bệnh nhân xơ gan, bệnh nhân bị lợi tiểu nhanh, bệnh nhân không được cung cấp đầy đủ chất điện giải và bệnh nhân đang điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH.

Ngược lại, do tác dụng đối kháng tại thụ thể angiotensin-II (AT1) của olmesartan medoxomil, tăng kali máu có thể xảy ra, đặc biệt là khi có suy thận và/hoặc suy tim và bệnh đái tháo đường. Khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời olmesartan/hydrochlorothiazid với các thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali và các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh (ví dụ: heparin).

Không có bằng chứng nào cho thấy olmesartan medoxomil làm giảm hoặc ngăn ngừa hạ natri máu do thuốc lợi tiểu. Giảm clorid thường nhẹ và không cần điều trị.

Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và gây tăng nhẹ và không liên tục nồng độ calci huyết thanh trong trường hợp không có các rối loạn chuyển hóa calci kèm theo. Tăng calci huyết có thể là triệu chứng của cường cận giáp tiềm ẩn.

Nên ngừng dùng thiazid trước khi tiến hành xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Thiazid đã được chứng minh là làm tăng bài tiết magnesi qua nước tiểu, có thể dẫn đến hạ magnesi huyết.

Hạ natri máu do tăng thể tích có thể xảy ra ở những bệnh nhân phù nề khi thời tiết nóng.

Lithi

Cũng như các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác, không khuyến cáo dùng đồng thời olmesartan/hydrochlorothiazid với lithi.

Bệnh lý đường tiêu hóa mạn tính tương tự bệnh sprue

Tiêu chảy mạn tính, nghiêm trọng kèm theo giảm cân ở các bệnh nhân sử dụng olmesartan medoxomil xuất hiện vài tháng đến vài năm sau khi bắt đầu dùng thuốc. Kết quả sinh thiết ruột của các bệnh nhân thường phát hiện có teo nhung mao ruột. Nếu xuất hiện những triệu chứng này trong quá trình điều trị bằng olmesartan medoxomil, cần rà soát các nguyên nhân gây tiêu chảy khác và ngừng sử dụng thuốc olmesartan medoxomil sau khi đã loại trừ được các nguyên nhân khác.

Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính và glaucom góc đóng cấp tính thứ phát

Hydrochlorothiazid, một sulfonamide, có thể gây ra phản ứng đặc trưng dẫn đến tràn dịch màng mạch và thu hẹp thị trường, dẫn đến cận thị thoáng qua và glaucom góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của tình trạng giảm thị lực hoặc đau mắt và đặc biệt xuất hiện trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Không điều trị glaucom góc đóng cấp tính có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị trước tiên là ngừng dùng thuốc càng nhanh càng tốt. Nhanh chóng điều trị bằng thuốc hoặc phẫu thuật có thể cần được cân nhắc nếu áp lực nội nhãn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ của sự phát triển chứng glaucom góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin.

Sự khác biệt về chủng tộc

Cũng như các thuốc có chứa chất đối kháng thụ thể angiotensin II khác, tác dụng hạ huyết áp của olmesartan medoxomil ở bệnh nhân da đen kém hơn ở bệnh nhân da màu khác, có thể do tình trạng renin thấp phổ biến hơn ở bệnh nhân da đen bị tăng huyết áp.

Kiểm tra chống doping

Hydrochlorothiazid có trong sản phẩm thuốc này có thể cho kết quả phân tích dương tính trong xét nghiệm chống doping.

Phụ nữ có thai

Không nên bắt đầu điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong thời kỳ mang thai. Chỉ khi tiếp tục điều trị với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II là thực sự cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn được chứng minh để sử dụng trong thai kỳ. Khi bệnh nhân được chẩn đoán mang thai, ngừng điều trị với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ngay lập tức và nếu thích hợp nên chuyển sang một liệu pháp điều trị thay thế.

Độc tính trên hô hấp cấp tính

Các trường hợp độc tính trên hô hấp cấp tính nghiêm trọng rất hiếm xảy ra, bao gồm suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã được báo cáo sau khi sử dụng hydrochlorothiazid. Phù phổi thường xuất hiện trong vài phút đến vài giờ sau khi uống hydrochlorothiazid. Các triệu chứng khởi phát bao gồm khó thở, sốt, suy giảm chức năng phổi và hạ huyết áp. Nếu chẩn đoán nghi ngờ là ARDS, nên ngừng sử dụng olmesartan/hydrochlorothiazid và tiến hành phương pháp điều trị thích hợp.

Không nên dùng hydrochlorothiazid cho những bệnh nhân đã có tiền sử ARDS sau khi sử dụng hydrochlorothiazid.

Khác

Cũng như bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp khác, hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh thiếu máu não cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân có tiền sử như vậy.

Đã có báo cáo về việc sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid làm trầm trọng thêm hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

Tá dược

Thuốc có chứa latose. Do đó, bệnh nhân có bệnh di truyền về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Do ảnh hưởng của từng thành phần trong viên phối hợp đối với thai kỳ, việc sử dụng olmesartan /hydrochlorothiazid không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định olmesartan /hydrochlorothiazid trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ

Olmesartan medoxomil

Việc sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II không được khuyến cáo trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chống chỉ định dùng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với các thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu thai kỳ chưa được kết luận, tuy nhiên không thể loại trừ một sự gia tăng nhỏ trong nguy cơ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ đối chứng về nguy cơ đối với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong thời kỳ mang thai, những nguy cơ tương tự có thể tồn tại với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được điều trị thay thế bằng thuốc điều trị tăng huyết áp khác đã được thiết lập hồ sơ an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ngay lập tức, nếu phù hợp, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Phơi nhiễm với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu phơi nhiễm với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II từ 3 tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên được theo dõi chặt chẽ về hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazid

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazid trong thời kỳ mang thai còn hạn chế, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Các nghiên cứu trên động vật là không đủ. Hydrochlorothiazid đi qua nhau thai. Dựa vào cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazid, việc sử dụng trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ có thể ảnh hưởng đến tưới máu nhau thai và có thể gây ảnh hưởng đến thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên được sử dụng cho phụ nữ trong 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 có lợi đối với diễn biến của bệnh.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazid cho bệnh tăng huyết áp nguyên phát ở phụ nữ mang thai ngoại trừ một số trường hợp rất hiếm mà không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác.

Phụ nữ cho con bú

Olmesartan medoxomil

Do không có thông tin liên quan đến việc sử dụng olmesartan/hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú nên olmesartan/hydrochlorothiazid không được khuyến cáo và nên được thay thế bằng các phương pháp điều trị đã được thiết lập hồ sơ an toàn để sử dụng trong thời gian cho con bú, đặc biệt là khi nuôi con bằng sữa mẹ ở trẻ sơ sinh và trẻ sinh non.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid được bài tiết trong sữa mẹ với một lượng nhỏ. Các thiazid ở liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế sự tiết sữa.

Việc sử dụng olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid trong thời gian cho con bú không được khuyến cáo. Nếu phải dùng olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid trong giai đoạn này, liều dùng nên giữ ở mức thấp nhất có thể.

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

Olmesartan/hydrochlorothiazid có thể ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt hoặc mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp, điều này có thể làm giảm khả năng phản xạ.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Không khuyến cáo dùng đồng thời:

Lithi

Sự gia tăng có phục hồi về nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi phối hợp lithi với thuốc ức chế men chuyển angiotensin và hiếm khi xảy ra với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Ngoài ra, độ thanh thải của lithi giảm do các thuốc thiazid nên nguy cơ nhiễm độc lithi có thể tăng lên. Do đó, không khuyến cáo sử dụng phối hợp olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid và lithi. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi huyết.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời:

Baclofen

Có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Thuốc chống viêm không steroid

Các thuốc chống viêm không steroid (như acid acetylsalicylic (liều > 3g/ngày), thuốc ức chế chọn lọc COX-2 và các thuốc chống viêm không steroid không chọn lọc) có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazid và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Ở một số bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (ví dụ bệnh nhân bị mất nước hoặc người cao tuổi bị suy giảm chức năng thận) việc sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và các thuốc ức chế cyclooxygenase có thể dẫn đến suy giảm thêm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp, thường có thể hồi phục. Do đó, nên thận trọng khi dùng phối hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù đủ nước và nên cân nhắc theo dõi chức năng thận ngay khi bắt đầu phối hợp và định kỳ sau đó.

Việc sử dụng đồng thời đã được ghi nhận:

Amifostine

Có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Thuốc hạ huyết áp khác

Tác dụng hạ huyết áp của olmesartan/hydrochlorothiazid có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp khác.

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

Có thể xảy ra hạ huyết áp thể đứng.

Các tương tác có thể xảy ra liên quan đến olmesartan medoxomil

Không khuyến cáo dùng đồng thời:

Các thuốc thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren

Dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng cho thấy ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng phối hợp các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến việc tăng tần suất gặp phải các biến cố bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với sử dụng đơn lẻ thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS).

Các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali

Dựa trên kinh nghiệm sử dụng các thuốc khác có ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin, việc sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali, muối thay thế chứa kali hoặc các thuốc khác làm tăng nồng độ kali huyết thanh (như heparin, các thuốc ức chế men chuyển angiotensin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Nếu các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali được chỉ định kết hợp với olmesartan/hydrochlorothiazid, nên theo dõi nồng độ kali trong huyết thanh.

Chất cô lập acid mật colesevelam

Sử dụng đồng thời chất cô lập acid mật colesevelam hydrochloride làm giảm mức phơi nhiễm toàn

thân và nồng độ đỉnh trong huyết tương của olmesartan và làm giảm t_{1/2}. Sử dụng olmesartan medoxomil ít nhất 4 giờ trước khi dùng colessevelam hydrochloride để làm giảm tương tác thuốc.

Thông tin khác

Sau khi điều trị với antacid (nhôm và magnesi hydroxyd), đã quan sát thấy sự giảm nhẹ về sinh khả dụng của olmesartan.

Olmesartan medoxomil không ảnh hưởng nhiều đến dược động học và dược lực học của warfarin hoặc dược động học của digoxin.

Sử dụng đồng thời olmesartan medoxomil với pravastatin không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của cả hai thuốc ở người khỏe mạnh.

Olmesartan không có tác dụng ức chế có ý nghĩa lâm sàng đối với các enzym cytochrome P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 *in vitro* ở người và không có hoặc có tác dụng cảm ứng rất nhỏ đối với hoạt tính của cytochrome P450 ở chuột. Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa olmesartan và các thuốc được chuyển hóa bởi các enzym cytochrome P450 nêu trên.

Các tương tác có thể xảy ra liên quan đến hydrochlorothiazid

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời

Các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali

Tác dụng làm giảm kali huyết của hydrochlorothiazid có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với các thuốc làm giảm kali hoặc hạ kali máu (như các thuốc lợi tiểu thải kali khác, thuốc nhuận tràng, corticosteroid, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natri hoặc các dẫn xuất acid salicylic). Những phối hợp như vậy không được khuyến cáo.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời

Muối calci:

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

Cholestyramin và colestipol resin:

Sự hấp thu hydrochlorothiazid giảm khi có mặt của nhựa trao đổi anion.

Các glycosid digitalis:

Hạ kali máu hoặc hạ magnesi máu do thiazid làm dễ khởi phát rối loạn nhịp tim do digitalis.

Thuốc ảnh hưởng bởi nồng độ kali huyết thanh:

Theo dõi nồng độ kali huyết thanh và ECG thường xuyên được khuyến cáo khi sử dụng olmesartan/hydrochlorothiazid với các thuốc bị ảnh hưởng bởi nồng độ kali huyết thanh (ví dụ digitalis glycosid và chất chống loạn nhịp) và với các thuốc gây xoắn đỉnh (bao gồm một vài thuốc chống loạn nhịp), hạ kali máu là một trong những yếu tố có thể gây xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất):

- Chất chống loạn nhịp nhóm Ia (quinidin, hydroquinidin, disopyramid).
- Chất chống loạn nhịp nhóm III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Một số thuốc chống loạn thần (thioridazin, clopromazin, levopromazin, trifloperazin, cyanmemazin, sulpirid, amisulprid, tiaprid, pimozyd, haloperidol, mizolastin, droperidol).
- Khác (bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV).

Chất giãn cơ không khử cực (ví dụ tubocurarin):

Hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng của chất giãn cơ không khử cực.

Chất đối giao cảm (ví dụ: atropin, biperiden):

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

Thuốc điều trị đái tháo đường (thuốc sử dụng đường uống hoặc insulin):

Điều trị với thiazid ảnh hưởng đến khả năng dung nạp glucose. Có thể cần điều chỉnh liều của thuốc điều trị đái tháo đường.

Metformin:

Thận trọng khi sử dụng metformin do nguy cơ làm tăng acid lactic do suy giảm chức năng thận có thể xảy ra liên quan đến hydrochlorothiazid.

Chất chẹn beta và diazoxid:

Thiazid có thể làm tăng tác dụng tăng đường huyết của chất chẹn beta và diazoxid.

Những amin làm tăng huyết áp (ví dụ: noradrenalin):

Tác dụng của các amin làm tăng huyết áp có thể bị giảm.

Thuốc điều trị gút (ví dụ: Probenecid, sulfinpyrazol và allopurinol):

Có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc làm giảm nồng độ acid uric trong nước tiểu vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh. Có thể cần tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazone. Việc sử dụng đồng thời với một thiazid có thể tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Amantadin:

Các thiazid có thể làm tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn do amantadin.

Các chất gây độc tế bào (ví dụ cyclophosphamid, methotrexat):

Các thiazid có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của các thuốc gây độc tế bào và làm tăng tác dụng ức chế tủy của các thuốc này.

Salicylat:

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

Methyldopa:

Đã có báo cáo thiếu máu tán huyết xảy ra khi sử dụng đồng thời hydrochlorothiazid và methyldopa.

Cyclosporin:

Sử dụng đồng thời với cyclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng uric máu và bệnh gout biến chứng.

Tetracyclin:

Sử dụng đồng thời tetracyclin và hydrochlorothiazid làm tăng nguy cơ tăng urê do tetracyclin. Tương tác này có thể không xảy ra đối với doxycyclin.

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại được báo cáo phổ biến nhất trong quá trình điều trị bằng olmesartan/hydrochlorothiazid là đau đầu (2,9%), chóng mặt (1,9%) và mệt mỏi (1,0%).

Hydrochlorothiazid có thể gây ra hoặc làm nặng thêm tình trạng giảm thể tích dẫn đến mất cân bằng điện giải.

Tính an toàn của olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg và 40 mg/25 mg đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng ở 3.709 bệnh nhân dùng olmesartan medoxomil kết hợp với hydrochlorothiazid.

Các phản ứng có hại khác được báo cáo khi dùng thuốc phối hợp liều cố định olmesartan medoxomil và hydrochlorothiazid ở liều lượng thấp 20 mg/12,5 mg và 20 mg/25 mg cũng có thể là phản ứng có hại với olmesartan/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg và 40 mg/25 mg.

Phản ứng có hại của olmesartan/hydrochlorothiazid trong các thử nghiệm lâm sàng, nghiên cứu về độ an toàn sau khi lưu hành và báo cáo tự nguyện được tóm tắt trong bảng dưới đây cũng như các phản ứng có hại từ các thành phần riêng lẻ olmesartan medoxomil và hydrochlorothiazid dựa trên dữ liệu an toàn đã biết của các thành phần này.

Các thuật ngữ sau đây được sử dụng để phân loại khả năng xảy ra các phản ứng: rất thường gặp

(≥1/10); thường gặp (≥1/100 đến <1/10); ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100); hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000) và rất hiếm gặp (<1/10.000) và chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Hệ cơ quan	Phản ứng có hại	Tần suất		
		Olmesartan/ HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm tuyến nước bọt			Hiếm gặp
U lành, u ác và khối u không xác định (bao gồm nang và polyps)	Ung thư da không phải khối u ác tính (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)			Chưa biết
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu bất sản			Hiếm gặp
	Suy tủy xương			Hiếm gặp
	Thiếu máu tán huyết			Hiếm gặp
	Giảm bạch cầu			Hiếm gặp
	Giảm bạch cầu/mất bạch cầu hạt			Hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu		Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng phản vệ		Ít gặp	Ít gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn			Ít gặp
	Glucose niệu			Thường gặp
	Tăng calci máu			Thường gặp
	Tăng cholesterol máu	Ít gặp		Rất thường gặp
	Tăng đường huyết			Thường gặp
	Tăng kali máu		Hiếm gặp	
	Tăng triglycerid máu	Ít gặp	Thường gặp	Rất thường gặp
	Tăng acid uric máu	Ít gặp	Thường gặp	Rất thường gặp
	Hạ clo huyết			Thường gặp
	Nhiễm kiềm do hạ clo máu			Rất hiếm gặp
	Hạ kali máu			Thường gặp
	Hạ magie máu			Thường gặp
	Hạ natri máu			Thường gặp
	Tăng amylase máu			Thường gặp
Rối loạn tâm thần	Thờ ơ			Hiếm gặp
	Trầm cảm			Hiếm gặp
	Bồn chồn			Hiếm gặp
	Rối loạn giấc ngủ			Hiếm gặp
Rối loạn thần kinh	Trạng thái lú lẫn			Thường gặp
	Co giật			Hiếm gặp
	Rối loạn ý thức (như mất ý thức)	Hiếm gặp		
	Chóng mặt/choáng váng	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
	Đau đầu	Thường gặp	Thường gặp	Hiếm gặp
	Chán ăn			Ít gặp
	Dị cảm			Hiếm gặp
	Chóng mặt tư thế	Ít gặp		

	Buồn ngủ	Ít gặp		
	Ngất	Ít gặp		
<i>Rối loạn mắt</i>	Giảm nước mắt			Hiếm gặp
	Nhìn mờ thoáng qua			Hiếm gặp
	Làm mất cận thị nặng hơn			Ít gặp
	Cận thị cấp tính và glaucom góc đóng cấp tính thứ phát, tràn dịch màng mạch			Chưa biết
	Chứng thấy sắc vàng			Hiếm gặp
<i>Rối loạn tai và mê đạo</i>	Chóng mặt	Ít gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
<i>Rối loạn tim</i>	Đau thắt ngực		Ít gặp	
	Rối loạn nhịp tim			Hiếm gặp
	Đánh trống ngực	Ít gặp		
<i>Rối loạn mạch</i>	Tắc mạch			Hiếm gặp
	Hạ huyết áp	Ít gặp	Hiếm gặp	
	Viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mao mạch)			Hiếm gặp
	Hạ huyết áp thể đứng	Ít gặp		Ít gặp
	Huyết khối			Hiếm gặp
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	Suy hô hấp cấp tính (ARDS), suy hô hấp gồm viêm phổi và phù phổi			Rất hiếm gặp
	Viêm phế quản		Thường gặp	
	Ho	Ít gặp	Thường gặp	
	Khó thở			Hiếm gặp
	Viêm phổi kẽ			Hiếm gặp
	Viêm họng		Thường gặp	
	Phù phổi			Hiếm gặp
	Suy hô hấp			Ít gặp
	Viêm mũi		Thường gặp	
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	Đau bụng	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
	Táo bón			Thường gặp
	Tiêu chảy	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
	Khó tiêu	Ít gặp	Thường gặp	
	Kích ứng dạ dày			Thường gặp
	Viêm dạ dày ruột		Thường gặp	
	Trướng bụng			Thường gặp
	Buồn nôn	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
	Viêm tụy			Hiếm gặp
	Liệt ruột			Rất hiếm gặp
	Nôn	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
	Bệnh lý đường tiêu hóa mạn tính tương tự bệnh sprue		Rất hiếm gặp	
<i>Rối loạn gan mật</i>	Viêm túi mật cấp tính			Hiếm gặp
	Vàng da (ứ mật trong gan)			Hiếm gặp

	Viêm gan tự miễn*		Chưa biết	
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	Viêm da dị ứng		Ít gặp	
	Phản ứng phản vệ trên da			Hiếm gặp
	Phù mạch thần kinh	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
	Các phản ứng giống lupus ban đỏ ở da			Hiếm gặp
	Eczema	Ít gặp		
	Ban đỏ			Ít gặp
	Phát ban phản ứng		Ít gặp	
	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng			Ít gặp
	Ban xuất huyết		Ít gặp	Ít gặp
	Phát ban			Ít gặp
	Ngứa	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
	Kích hoạt lupus ban đỏ			Hiếm gặp
	Hoại tử biểu bì nhiễm độc			Hiếm gặp
	Mề đay	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	Đau khớp	Ít gặp		
	Viêm khớp		Thường gặp	
	Đau lưng	Ít gặp	Thường gặp	
	Co thắt cơ	Ít gặp	Hiếm gặp	
	Yếu cơ			Hiếm gặp
	Đau cơ	Ít gặp	Ít gặp	
	Đau ở các chi	Ít gặp		
	Liệt một phần			Hiếm gặp
	Đau xương		Thường gặp	
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	Suy thận cấp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
	Tiểu ra máu	Ít gặp	Thường gặp	
	Viêm thận kẽ			Hiếm gặp
	Suy thận		Hiếm gặp	
	Rối loạn chức năng thận			Hiếm gặp
	Nhiễm trùng đường tiết niệu		Thường gặp	
<i>Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</i>	Rối loạn cương dương	Ít gặp		Ít gặp
<i>Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc</i>	Suy nhược	Thường gặp	Ít gặp	
	Đau ngực	Thường gặp	Thường gặp	
	Phù mắt		Ít gặp	
	Mệt mỏi	Thường gặp	Thường gặp	
	Sốt			Hiếm gặp
	Các triệu chứng giống cúm		Thường gặp	
	Hôn mê		Hiếm gặp	
	Khó chịu	Hiếm gặp	Ít gặp	
	Đau		Thường gặp	
	Phù ngoại biên	Thường gặp	Thường gặp	
	Yếu	Ít gặp		
<i>Xét nghiệm</i>	Tăng alanine aminotransferase	Ít gặp		
	Tăng aspartate aminotransferase	Ít gặp		

Tăng calci máu	Ít gặp		
Tăng creatinine máu	Ít gặp	Hiếm gặp	Thường gặp
Tăng creatin phosphokinase máu		Thường gặp	
Tăng đường huyết	Ít gặp		
Giảm hematocrit	Hiếm gặp		
Giảm hemoglobin	Hiếm gặp		
Tăng lipid máu	Ít gặp		
Giảm kali máu	Ít gặp		
Tăng kali máu	Ít gặp		
Tăng urê máu	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Tăng urê nitơ máu	Hiếm gặp		
Tăng acid uric máu	Hiếm gặp		
Tăng gamma glutamyl transferase	Ít gặp		
Tăng men gan		Thường gặp	

*Đã có báo cáo sau khi lưu hành về các trường hợp viêm gan tự miễn tiềm ẩn vài tháng đến vài năm và có thể hồi phục sau khi ngừng sử dụng olmesartan.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Ung thư da không phải khối u ác tính: Dựa vào các dữ liệu nghiên cứu dịch tễ hiện có đã quan sát được mối liên hệ phụ thuộc liều tích lũy giữa hydrochlorothiazid và ung thư da không phải khối u ác tính.

Một số trường hợp tiêu cơ vân đã được báo cáo có liên quan tạm thời với việc sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin cụ thể về ảnh hưởng hoặc cách điều trị quá liều olmesartan/hydrochlorothiazid. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Việc điều trị phụ thuộc vào thời gian từ khi uống thuốc và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Các biện pháp được đề xuất bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt tính có thể hữu ích trong điều trị quá liều. Theo dõi thường xuyên nồng độ chất điện giải và creatinine huyết thanh. Nếu hạ huyết áp xảy ra, nên đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, nhanh chóng truyền muối và dịch thay thế.

Các biểu hiện của quá liều olmesartan medoxomil thường gặp nhất là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra. Quá liều hydrochlorothiazid có thể dẫn đến giảm chất điện giải (hạ kali máu, hạ clo máu) và mất nước do bài niệu quá mức. Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất của quá liều là buồn nôn và buồn ngủ. Hạ kali máu có thể dẫn đến co thắt cơ và/hoặc làm nặng thêm tình trạng rối loạn nhịp tim liên quan đến việc sử dụng đồng thời glycoside digitalis hoặc một số sản phẩm thuốc chống loạn nhịp tim.

Không có thông tin liên quan về thẩm tách của olmesartan hay hydrochlorothiazid.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II phối hợp lợi tiểu.

Mã ATC: C09DA08

Cơ chế tác dụng

Olmesartan/hydrochlorothiazid là một chế phẩm phối hợp của một chất đối kháng của thụ thể angiotensin II là olmesartan medoxomil và một thuốc lợi tiểu thiazid là hydrochlorothiazid. Sự kết hợp của các thành phần này có tác dụng hạ huyết áp cộng hợp, làm giảm huyết áp mạnh hơn so với khi dùng từng thành phần riêng lẻ.

Sử dụng olmesartan/hydrochlorothiazid, một lần mỗi ngày giúp giảm huyết áp một cách hiệu quả và êm dịu trong vòng 24 giờ.

Olmesartan medoxomil là thuốc sử dụng đường uống, đối kháng chọn lọc thụ thể angiotensin II (AT1). Angiotensin II là hormon vận mạch của hệ renin-angiotensin-aldosteron và đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh của tăng huyết áp. Tác động của angiotensin II bao gồm co mạch, kích thích tổng hợp và phóng thích aldosteron, kích thích tim và tái hấp thu natri tại thận.

Olmesartan ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách ức chế nó gắn với thụ thể AT1 ở mô bao gồm cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận. Tác dụng của olmesartan không phụ thuộc vào nguồn gốc hay con đường tổng hợp của angiotensin II. Tác dụng đối kháng chọn lọc thụ thể angiotensin II (AT1) bởi olmesartan làm tăng nồng độ renin huyết tương và nồng độ angiotensin I và angiotensin II và giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Trong tăng huyết áp, olmesartan medoxomil gây hạ huyết áp động mạch phụ thuộc liều, kéo dài. Chưa có bằng chứng hạ huyết áp liều đầu, miễn dịch nhanh khi điều trị lâu dài hoặc tăng huyết áp dội ngược sau khi ngừng điều trị.

Liều olmesartan medoxomil 1 lần/ ngày có tác dụng hạ huyết áp hiệu quả và êm dịu trong khoảng liều 24 giờ. Liều 1 lần/ ngày cho hiệu quả hạ huyết áp tương tự như liều 2 lần/ ngày với cùng tổng liều hàng ngày.

Khi điều trị kéo dài, tác dụng hạ huyết áp tối đa đạt được sau 8 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị, mặc dù phần lớn tác dụng hạ huyết áp đạt được sau 2 tuần điều trị.

Chưa rõ tác dụng của olmesartan medoxomil đối với tỷ lệ tử vong và bệnh tật.

Nghiên cứu ngẫu nhiên về olmesartan và phòng ngừa albumin niệu ở bệnh nhân đái tháo đường (ROADMAP) trên 4.447 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, albumin niệu bình thường và có ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch, đánh giá liệu olmesartan có trì hoãn khởi phát albumin niệu vi lượng hay không. Trong thời gian theo dõi trung bình là 3,2 năm, bệnh nhân được dùng olmesartan hoặc giả dược cùng với các thuốc hạ huyết áp khác, ngoại trừ thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Đối với tiêu chí chính, nghiên cứu đã chứng minh giảm đáng kể nguy cơ về thời gian khởi phát albumin niệu vi lượng, cao hơn ở nhóm dùng olmesartan. Sau khi hiệu chỉnh sự khác biệt về huyết áp, mức giảm nguy cơ này không còn có ý nghĩa thống kê. Có 8,2% (178 trong số 2.160) bệnh nhân ở nhóm dùng olmesartan và 9,8% (210 trong số 2.139) ở nhóm dùng giả dược phát triển albumin niệu vi lượng.

Đối với tiêu chí phụ, các biến cố tim mạch xảy ra ở 96 bệnh nhân (4,3%) dùng olmesartan và ở 94 bệnh nhân (4,2%) dùng giả dược. Tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch cao hơn ở nhóm điều trị bằng olmesartan so với điều trị bằng giả dược [15 bệnh nhân (0,7%) so với 3 bệnh nhân (0,1%)], mặc dù có tỷ lệ tương tự về đột quỵ không tử vong [14 bệnh nhân (0,6%) so với 8 bệnh nhân (0,4%)], nhồi máu cơ tim không tử vong [17 bệnh nhân (0,8%) so với 26 bệnh nhân (1,2%)] và tử vong không do tim mạch [11 bệnh nhân (0,5%) so với 12 bệnh nhân (0,5%)]. Tỷ lệ tử vong chung với olmesartan đã tăng lên [26 bệnh nhân (1,2%) so với 15 bệnh nhân (0,7%)], chủ yếu do số lượng các biến cố tim mạch gây tử vong cao hơn.

Nghiên cứu ORIENT “Olmesartan làm giảm tỷ lệ mắc bệnh thận giai đoạn cuối ở bệnh nhân đái tháo đường” đã khảo sát tác động của olmesartan đối với kết cục trên thận và tim mạch ở 577 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên ở Nhật Bản và Trung Quốc bị đái tháo đường tuýp 2 kèm bệnh thận.

Trong thời gian theo dõi trung bình 3,1 năm, bệnh nhân được dùng olmesartan hoặc giả dược cùng với các thuốc hạ huyết áp khác bao gồm cả thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Tiêu chí tổng hợp chính (thời gian đến khi xảy ra tình trạng tăng gấp đôi creatinin huyết thanh lần đầu tiên, bệnh thận giai đoạn cuối, tử vong do mọi nguyên nhân) xảy ra ở 116 bệnh nhân ở nhóm olmesartan (41,1%) và 129 bệnh nhân ở nhóm giả dược (45,4%) [tỷ lệ nguy cơ: 0,97 (khoảng tin cậy 95%: 0,75 đến 1,24); $p = 0,791$]. Tiêu chí phụ tổng hợp về tim mạch xảy ra ở 40 bệnh nhân được điều trị bằng olmesartan (14,2%) và 53 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (18,7%). Tiêu chí phụ tổng hợp về tim mạch này bao gồm tử vong do tim mạch ở 10 bệnh nhân (3,5%) dùng olmesartan so với 3 bệnh nhân (1,1%) dùng giả dược, tỷ lệ tử vong chung là 19 (6,7%) so với 20 (7,0%), đột quỵ không tử vong ở 8 (2,8%) so với 11 (3,9%) và nhồi máu cơ tim không tử vong lần lượt là 3 (1,1%) so với 7 (2,5%), lần lượt tương ứng với nhóm dùng olmesartan và nhóm dùng giả dược.

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu thiazid. Cơ chế tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazid chưa được biết đầy đủ. Các thiazid tác động lên cơ chế tái hấp thu các chất điện giải tại ống thận, làm tăng trực tiếp sự bài tiết natri và clorid với lượng tương đương. Tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng bài tiết aldosteron, do đó làm tăng mất kali và bicarbonat, làm giảm kali huyết tương. Renin-angiotensin liên quan với nhau bởi angiotensin II và do đó việc sử dụng đồng thời với chất đối kháng thụ thể angiotensin II có xu hướng bù trừ lại việc mất kali liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazid. Với hydrochlorothiazid, tác dụng lợi tiểu xuất hiện trong vòng 2 giờ, tác dụng đạt đỉnh trong khoảng 4 giờ và kéo dài tác dụng trong khoảng 6-12 giờ.

Các nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng điều trị lâu dài bằng hydrochlorothiazid đơn trị liệu làm giảm nguy cơ mắc bệnh và tử vong do tim mạch.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Sự kết hợp giữa olmesartan medoxomil và hydrochlorothiazid tạo ra tác dụng giảm huyết áp cộng thêm thường tăng theo liều lượng của từng thành phần.

Trong các nghiên cứu gộp có đối chứng với giả dược, sử dụng phối hợp olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 20/12,5 mg và 20/25 mg làm giảm huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình ở mức đáy trừ giả dược tương ứng là 12/7 mmHg và 16/9 mmHg.

Sử dụng 12,5 mg và 25 mg hydrochlorothiazid ở bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng olmesartan medoxomil 20 mg đơn trị liệu giúp giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương trong 24 giờ được đo bằng máy theo dõi huyết áp lưu động lần lượt là 7/5 mmHg và 12/7 mmHg so với đơn trị liệu bằng olmesartan medoxomil. Các mức giảm huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình ở mức đáy so với mức cơ bản lần lượt là 11/10 mmHg và 16/11 mmHg.

Hiệu quả của liệu pháp phối hợp olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid được duy trì khi điều trị kéo dài (một năm). Việc ngừng điều trị bằng olmesartan medoxomil, có hoặc không có điều trị đồng thời với hydrochlorothiazid, không gây tăng huyết áp dội ngược.

Sự phối hợp cố định của olmesartan medoxomil và hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg và 40 mg/25 mg được nghiên cứu trong ba nghiên cứu lâm sàng ở 1.482 bệnh nhân tăng huyết áp.

Một nghiên cứu mù đôi với bệnh tăng huyết áp nguyên phát đã đánh giá hiệu quả của liệu pháp phối hợp olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg so với đơn trị liệu bằng olmesartan medoxomil 40 mg với thông số hiệu quả chính là mức giảm huyết áp tâm trương trung bình khi ngồi. Huyết áp tâm thu/tâm trương giảm 31,9/18,9 mmHg ở nhóm điều trị phối hợp so với 26,5/15,8 mmHg ở nhóm đơn trị liệu ($p < 0,0001$) sau 8 tuần điều trị.

Trong giai đoạn thứ hai, mù đôi nhưng không có đối chứng của nghiên cứu này, việc tăng liều ở những người không đáp ứng với olmesartan medoxomil 40 mg đơn trị liệu sang olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg cũng như từ olmesartan

medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg sang olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 40mg/25 mg làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương, chứng minh việc tăng liều là một cách có ý nghĩa lâm sàng để cải thiện việc kiểm soát huyết áp.

Một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược thứ hai đã đánh giá hiệu quả của việc bổ sung hydrochlorothiazid vào điều trị cho bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ sau 8 tuần điều trị bằng olmesartan medoxomil 40 mg. Người bệnh hoặc tiếp tục được dùng olmesartan medoxomil 40 mg hoặc được dùng thêm hydrochlorothiazid 12,5 mg hoặc 25 mg tương ứng thêm 8 tuần nữa. Nhóm thứ tư được chọn ngẫu nhiên để được dùng olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg.

Sử dụng thêm hydrochlorothiazid 12,5 mg hoặc 25 mg làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương lần lượt là 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$) và 7,4/5,3 mmHg ($p < 0,0001$) so với điều trị bằng olmesartan medoxomil 40 mg đơn trị liệu.

So sánh giữa bệnh nhân dùng olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg và bệnh nhân dùng 40 mg/12,5 mg cho thấy sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê trong việc giảm huyết áp tâm thu là 2,6 mmHg nghiêng về phối hợp liều cao hơn ($p = 0,0255$) trong khi đó huyết áp tâm trương giảm chênh lệch là 0,9 mmHg. Theo dõi huyết áp lưu động (ABPM) dựa trên sự thay đổi trung bình trong 24 giờ, dữ liệu về huyết áp tâm trương và tâm thu ban ngày và ban đêm đã xác nhận kết quả của các biện pháp đo huyết áp thông thường.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi khác đã so sánh hiệu quả của phương pháp điều trị phối hợp bằng olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg và olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ sau 8 tuần điều trị với olmesartan medoxomil 40 mg. Sau 8 tuần điều trị phối hợp, huyết áp tâm thu/tâm trương đã giảm đáng kể so với mức ban đầu là 17,1/10,5 mmHg ở nhóm dùng olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg và 17,4/11,2 mmHg ở nhóm dùng olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg. Sự khác biệt giữa cả hai nhóm điều trị không có ý nghĩa thống kê khi sử dụng phép đo huyết áp thông thường, điều này có thể được giải thích bằng hiệu ứng đáp ứng liều phẳng đã biết của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II như olmesartan medoxomil.

Tuy nhiên, một sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng và ý nghĩa thống kê có lợi cho olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg so với olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg đã được quan sát thấy trong ABPM trung bình 24 giờ, ban ngày và ban đêm trên cả huyết áp tâm thu và tâm trương.

Tác dụng hạ huyết áp của olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid là tương tự nhau bất kể tuổi tác, giới tính hoặc tình trạng bệnh tiểu đường.

Các thông tin khác

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng lớn (ONTARGET-thử nghiệm với telmisartan liên tục đơn độc và trong phối hợp với ramipril thử nghiệm kết cục toàn cầu) và VA NEPHRON-D (bệnh thận trong đái tháo đường ở cựu chiến binh) đã xem xét việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển angiotensin với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II. ONTARGET là một nghiên cứu được tiến hành ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não hoặc bệnh đái tháo đường tuýp 2 kèm theo bằng chứng tổn thương cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận do đái tháo đường. Những nghiên cứu này đã cho thấy không có lợi ích đáng kể đối với kết cục trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi đã quan sát thấy tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp khi so với đơn trị liệu.

Với các đặc tính dược lực học tương tự, những kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế men chuyển ACE khác và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Do đó không nên dùng đồng thời các

thuốc ức chế men chuyển ACE với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Thử nghiệm về aliskiren trong bệnh đái tháo đường tuýp 2 sử dụng các tiêu chí về bệnh thận và bệnh tim mạch) là nghiên cứu được thiết kế để đánh giá lợi ích của việc cộng thêm aliskiren vào điều trị chuẩn bằng thuốc ức chế men chuyển ACE hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này đã được chấm dứt sớm do tăng nguy cơ kết cục bất lợi. Cả tử vong do tim mạch và đột quỵ thường gặp hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược, các biến cố bất lợi và biến cố bất lợi nghiêm trọng đáng chú ý (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) thường được báo cáo ở nhóm aliskiren hơn so với nhóm giả dược.

Ung thư da không phải khối u ác tính (NMSC): Dựa trên dữ liệu sẵn có từ các nghiên cứu dịch tễ học, mối liên quan tích lũy phụ thuộc vào liều lượng giữa hydrochlorothiazid (HCTZ) và NMSC đã được quan sát thấy. Một nghiên cứu bao gồm 71.533 trường hợp mắc ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và 8.629 trường hợp mắc ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) lần lượt tương ứng với 1.430.833 và 172.462 dân số đối chứng. Sử dụng HCTZ liều cao (tích lũy ≥ 50.000 mg) có tỷ lệ chênh đã điều chỉnh là 1,29 (khoảng tin cậy 95%: 1,23-1,35) đối với BCC và 3,98 (khoảng tin cậy 95%: 3,68-4,31) đối với SCC. Một mối quan hệ đáp ứng liều tích lũy rõ ràng đã được quan sát đối với cả BCC và SCC. Một nghiên cứu khác cho thấy mối liên quan có thể có giữa ung thư môi (SCC) và phơi nhiễm với HCTZ: 633 trường hợp ung thư môi được so khớp với 63.067 đối chứng dân số, sử dụng chiến lược lấy mẫu theo tập hợp rủi ro. Mối quan hệ tích lũy giữa liều lượng và đáp ứng được chứng minh với tỷ lệ chênh điều chỉnh 2,1 (khoảng tin cậy 95%: 1,7-2,6) tăng lên tỷ lệ chênh 3,9 (3,0-4,9) khi sử dụng liều cao (~ 25.000 mg) và tỷ lệ chênh 7,7 (5,7-10,5) cho mức liều tích lũy cao nhất (~ 100.000 mg).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu và phân bố

Olmesartan medoxomil

Olmesartan medoxomil là một tiền dược. Nó được chuyển hóa nhanh chóng thành chất chuyển hóa có hoạt tính là olmesartan bởi enzym esterase ở niêm mạc ruột và máu tĩnh mạch cửa trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa. Không tìm thấy olmesartan medoxomil hoặc chuỗi medoxomil nguyên vẹn trong huyết tương hoặc chất bài tiết. Sinh khả dụng tuyệt đối của olmesartan khi sử dụng dạng viên nén là 25,6%.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của olmesartan đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống và nồng độ olmesartan huyết tương tăng gần như tuyến tính khi tăng liều đơn dùng đường uống đến khoảng 80 mg.

Thức ăn ít ảnh hưởng đến sinh khả dụng của olmesartan, do đó có thể uống olmesartan medoxomil cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Không quan sát được sự khác biệt về mật lâm sàng liên quan đến giới tính trong dược động học của olmesartan.

Olmesartan gắn kết nhiều với protein huyết tương (99,7%), nhưng khả năng xảy ra tương tác cạnh tranh gắn kết protein huyết tương giữa olmesartan và các thuốc gắn kết nhiều với protein huyết tương khác trên lâm sàng thấp. Khả năng gắn kết của olmesartan với tế bào máu không đáng kể. Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch thấp (16 – 29L).

Hydrochlorothiazid

Sau khi uống phối hợp olmesartan medoxomil và hydrochlorothiazid, thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh của hydrochlorothiazid là 1,5 – 2 giờ. Hydrochlorothiazid gắn kết 68% protein huyết tương và thể tích phân bố là 0,83 – 1,14 L/kg.

Chuyển hóa và thải trừ

Olmesartan medoxomil

Độ thanh thải huyết tương toàn phần của olmesartan là 1,3 L/ giờ (CV, 19%) và tương đối chậm hơn so với tốc độ máu ở gan (90 L/ giờ). Sau khi uống một liều olmesartan medoxomil đánh dấu đồng vị ^{14}C , 10 – 16% liều phóng xạ được thải trừ qua nước tiểu (phần lớn trong 24 giờ sau khi uống) và phần còn lại được thải trừ qua phân. Dựa trên sinh khả dụng toàn thân là 25,6%, có thể tính được lượng olmesartan hấp thu được thải trừ qua thận là 40% và gan là 60%. Tất cả các đồng vị đánh dấu đều là của olmesartan. Không có chất chuyển hóa khác được tìm thấy. Chu trình gan ruột của olmesartan thấp. Do phần lớn olmesartan được thải trừ qua đường mật, chống chỉ định olmesartan cho bệnh nhân bị tắc mật.

Tổng thời gian bán thải của olmesartan thay đổi trong khoảng từ 10 đến 15 giờ sau khi sử dụng liều uống lặp lại. Trạng thái ổn định đạt được sau vài liều đầu tiên và không tích lũy thêm sau khi dùng liều lặp lại trong 14 ngày. Độ thanh thải ở thận khoảng 0,5 – 0,7 L/ giờ và không phụ thuộc liều.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa ở người và thải trừ gần như hoàn toàn dưới dạng không đổi có hoạt tính trong nước tiểu. Khoảng 60% liều uống được thải trừ dưới dạng không đổi có hoạt tính trong vòng 48 giờ. Độ thanh thải ở thận khoảng 250 – 300 mL/ phút. Tổng thời gian bán thải của hydrochlorothiazid là 10 – 15 giờ.

Olmesartan/hydrochlorothiazid

Sinh khả dụng toàn thân của hydrochlorothiazid giảm khoảng 20% khi sử dụng chung với olmesartan medoxomil, nhưng mức giảm này không có ý nghĩa trên lâm sàng. Dược động học của olmesartan không bị ảnh hưởng khi sử dụng chung với hydrochlorothiazid.

Dược động học ở đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Ở bệnh nhân bị tăng huyết áp, AUC của olmesartan ở trạng thái ổn định tăng khoảng 35% ở người cao tuổi (65 – 75 tuổi) và khoảng 44% ở người ≥ 75 tuổi so với nhóm tuổi trẻ hơn.

Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế cho thấy độ thanh thải toàn thân của hydrochlorothiazid giảm cả ở nhóm người cao tuổi khỏe mạnh hoặc bị tăng huyết áp so với người tình nguyện trẻ khỏe mạnh.

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận, AUC của olmesartan ở trạng thái ổn định tăng khoảng 62%, 82% và 179% lần lượt ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ, trung bình và nặng so với nhóm chứng khỏe mạnh. Liều tối đa của olmesartan medoxomil ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin 30-60 ml/phút) là 20 mg olmesartan medoxomil một lần/ngày. Không khuyến cáo sử dụng olmesartan medoxomil ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid kéo dài hơn ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Giá trị C_{max} của olmesartan giống nhau giữa nhóm chứng khỏe mạnh và bệnh nhân suy gan. Olmesartan medoxomil chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy gan nặng. Suy gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động của hydrochlorothiazid.

Sau khi uống liều duy nhất, giá trị AUC của olmesartan cao hơn lần lượt là 6% và 65% ở những bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa so với nhóm chứng khỏe mạnh. Phần olmesartan không liên kết sau 2 giờ dùng thuốc ở những người khỏe mạnh, ở những bệnh nhân suy gan nhẹ và ở những bệnh nhân suy gan vừa lần lượt là 0,26%, 0,34% và 0,41%. Sau khi dùng liều lặp lại ở những bệnh nhân suy gan vừa, AUC trung bình của olmesartan cao hơn khoảng 65% so với nhóm chứng khỏe mạnh. Giá trị C_{max} trung bình của olmesartan tương tự nhau ở bệnh nhân suy gan và nhóm chứng khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân suy gan trung bình, khuyến cáo dùng liều khởi đầu là 10 mg olmesartan medoxomil một lần mỗi ngày và liều tối đa không được vượt quá 20 mg một lần mỗi ngày.

Olmesartan medoxomil chưa được đánh giá ở những bệnh nhân bị suy gan nặng. Suy gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của hydrochlorothiazid.

Tương tác thuốc

Chất cô lập acid mật colessevelam

Sử dụng đồng thời 40 mg olmesartan medoxomil và 3.750 mg colessevelam hydrochloride ở người khỏe mạnh làm giảm 28% C_{max} và giảm 39% AUC của olmesartan. Các tác dụng ít hơn, giảm 4% và 15% C_{max} và AUC tương ứng, được quan sát thấy khi dùng olmesartan medoxomil 4 giờ trước khi dùng colessevelam hydrochloride. Thời gian bán thải của olmesartan giảm 50-52% bất kể dùng đồng thời hay 4 giờ trước khi dùng colessevelam hydrochloride.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Khả năng gây độc của các phối hợp olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid đã được đánh giá trong các nghiên cứu độc tính liều lặp lại, dùng đường uống trong tối đa sáu tháng ở chuột và chó. Đối với từng chất riêng lẻ và các sản phẩm thuốc khác trong nhóm này, cơ quan đích của nghiên cứu độc tính với phối hợp này là thận. Phối hợp olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid gây ra những thay đổi chức năng thận (tăng nitơ urê huyết thanh và creatinin huyết thanh). Liều cao gây thoái hóa và tái tạo ống thận ở chuột và chó, có thể thông qua sự thay đổi huyết động học thận (giảm tưới máu thận do hạ huyết áp với tình trạng thiếu oxy ống thận và thoái hóa tế bào ống thận). Ngoài ra, phối hợp olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid còn gây ra tình trạng giảm các thông số của tế bào hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin và hematocrit) và giảm trọng lượng tim ở chuột.

Những tác dụng này cũng đã được quan sát thấy đối với các chất đối kháng thụ thể AT₁ khác và đối với các chất ức chế men chuyển ACE và chúng dường như được gây ra bởi tác dụng dược lý của liều cao olmesartan medoxomil và không liên quan đến liều điều trị được khuyến cáo ở người. Các nghiên cứu về độc tính gen sử dụng phối hợp olmesartan medoxomil và hydrochlorothiazid cũng như các thành phần riêng lẻ không cho thấy bất kỳ dấu hiệu nào về hoạt động gây độc gen có liên quan trên lâm sàng.

Khả năng gây ung thư của phối hợp olmesartan medoxomil và hydrochlorothiazid không được nghiên cứu vì không có bằng chứng về tác dụng gây ung thư có liên quan đối với hai thành phần riêng lẻ khi sử dụng trên lâm sàng.

Không có bằng chứng về khả năng gây quái thai ở chuột nhất hoặc chuột cống được điều trị bằng phối hợp olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid. Như dự đoán từ nhóm thuốc này, độc tính đối với thai nhi đã được quan sát thấy ở chuột cống, bằng chứng là trọng lượng của thai nhi giảm đáng kể khi được điều trị bằng phối hợp olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazid trong thời kỳ mang thai.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 4 vỉ x 7 viên

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Nhà sản xuất.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Ctra. Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta, 31620 Huarte (Navarra), Tây Ban Nha.

Vai trò: Sản xuất, kiểm soát lô và xuất xưởng lô.

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Travesía de Roncesvalles, 1, 31699 Olloki (Navarra), Tây Ban Nha.

Vai trò: Đóng gói sơ cấp và thứ cấp



GIÁM ĐỐC

Bà Chiết Cường