

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

R_x Thuốc kê đơn

TENSINLOS

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến Bác sĩ

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thành phần được chất

Losartan kali	100,0mg
Hydrochlorothiazid	25,0mg
Tá dược v.đ	1 viên nén bao phim

(Thành phần tá dược: Polyvinyl pyrrolidon K30, natri lauryl sulfat, lactose monohydrat, microcrystallin cellulose 101, magnesi stearat, aerosil, natri starch glycolat, croscarmellose natri, hydroxypropyl methylcellulose 605, talc, titan dioxyd, polyethylen glycol 6000, bột hương vị dâu).

Dạng bào chế: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, một mặt trơn, một mặt có dấu "+", cạnh và thành viên lằn lặn.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp ở những bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi chỉ dùng losartan hoặc hydrochlorothiazid.

Liều dùng và cách dùng

Bệnh tăng huyết áp

Phối hợp losartan và hydrochlorothiazid không là lựa chọn đầu tiên, nhưng thích hợp ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ bằng losartan kali hoặc hydrochlorothiazid riêng lẻ.

Nên điều chỉnh liều với các thành phần riêng lẻ (losartan và hydrochlorothiazid).

Sự thay đổi phù hợp về mặt lâm sàng 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 thông thường: Uống mỗi ngày một lần, mỗi lần ½ viên. Đối với những người bệnh không đáp ứng đầy đủ, có thể tăng liều lên 1 viên mỗi ngày, uống một lần. Liều tối đa là 1 viên/ngày, uống một lần. Nhìn chung, tác dụng điều trị tăng huyết áp đạt được trong vòng ba đến bốn tuần đầu điều trị.

Bệnh nhân suy thận và chạy thận nhân tạo

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

Không được khuyến cáo cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Không được sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Dùng thuốc ở bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn

Nên điều trị việc giảm thể tích và/hoặc muối cho bệnh nhân trước khi dùng thuốc này.

Dùng thuốc ở bệnh nhân bị suy gan

Không được dùng thuốc cho bệnh nhân bị suy gan nặng.

Dùng thuốc ở người già

Không cần điều chỉnh liều ở người già.

Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng thuốc ở đối tượng này. Do đó, không nên sử dụng.

Khi một lần quên không dùng thuốc: Tiếp tục dùng thuốc theo chỉ định của Thầy thuốc, không dùng bù liều đã quên.

Chống chỉ định

Quá mẫn với losartan, các dẫn chất sulphonamid (như hydrochlorothiazid) hoặc bất kỳ thành phần của thuốc.

Hạ kali máu hoặc tăng calci máu dai dẳng.

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

Hạ natri máu khó điều trị.

Tăng uric máu có triệu chứng/bệnh gout.

Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

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

Vô niệu.

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

Thận trọng và cảnh báo đặc biệt khi sử dụng thuốc

Những bệnh nhân không dung nạp được galactose, thiếu hụt enzym lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.

Losartan

Phù mạch

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

Hạ huyết áp và suy giảm thể tích nội mạch

Hạ huyết áp có triệu chứng, đặc biệt sau liều đầu tiên, có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc giảm natri do thuốc lợi tiểu mạnh, chế độ ăn kiêng hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn. Các tình trạng này cần phải được điều chỉnh trước khi bắt đầu dùng thuốc.

Mất cân bằng điện giải

Mất cân bằng điện giải thường xảy ra ở bệnh nhân suy thận, có hoặc không có bệnh tiểu đường, và cần được xử lý. Vì vậy, cần phải theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết tương và độ thanh thải creatinin, đặc biệt là các bệnh nhân bị suy tim và có độ thanh thải creatinin từ 30-50 ml/phút. Không dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali và các chất thay thế muối có chứa kali hoặc các loại thuốc khác có thể làm tăng kali huyết thanh (như các thuốc chứa trimethoprim) với losartan/hydrochlorothiazid.

Suy giảm chức năng gan

Dựa trên dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ losartan trong huyết tương tăng lên đáng kể ở bệnh nhân xơ gan, nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử suy gan nhẹ đến trung bình. Chưa có kinh nghiệm điều trị với losartan ở bệnh nhân suy gan nặng. Do vậy, chống chỉ định dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng.

Suy giảm chức năng thận

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

Cũng như các thuốc khác tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosteron, đã có báo cáo về tăng urê máu và creatinin huyết thanh ở người bệnh hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận, những thay đổi chức năng thận này có thể hồi phục được khi ngừng thuốc. Nên thận trọng khi sử dụng losartan ở người bệnh hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận.

Ghép thận

Chưa có kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân được ghép thận.

Cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân bị cường aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với thuốc trị tăng huyết áp tác động thông qua ức chế hệ renin-angiotensin. Do vậy, không dùng thuốc cho các bệnh nhân này.

Bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não

Giống với bất kỳ thuốc làm hạ huyết áp, huyết áp giảm quá mức ở bệnh nhân bị thiếu máu tim cục bộ và bệnh mạch máu não có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hay đột quỵ.

Suy tim

Cũng như các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin, có nguy cơ hạ huyết áp động mạch nặng, và suy thận (thường cấp tính) ở những bệnh nhân bị suy tim, có hoặc không có suy thận.

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

Như các thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng đối với những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Khác biệt sắc tộc

Theo quan sát đối với các thuốc ức chế men chuyển, losartan và các chất đối kháng angiotensin khác dường như ít hiệu quả trong việc hạ huyết áp ở người da đen hơn, có thể vì mức renin thấp thường phổ biến ở người da đen bị tăng huyết áp.

Phụ nữ có thai

Không nên dùng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (ATIRA) trong khi mang thai. Trừ khi việc tiếp tục trị liệu với ATIRA được coi là cần thiết, các bệnh nhân dự định có thai nên được chuyển sang liệu pháp điều trị chống tăng huyết áp thay thế an toàn để sử dụng trong thời kỳ mang thai. Khi phát hiện có thai, điều trị bằng ATIRAs nên dừng lại ngay lập tức, và nếu thích hợp, nên bắt đầu một liệu pháp thay thế.

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

Đã có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do vậy, không khuyến cáo ức chế kép hệ RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu liệu pháp ức chế kép được xem là thực sự cần thiết, liệu pháp này chỉ được tiến hành dưới sự giám

sát bác sĩ chuyên môn và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên dùng thời đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân bị bệnh thận kèm đái tháo đường.

Hydrochlorothiazid

Hạ huyết áp và mất cân bằng điện giải

Giống như các thuốc trị tăng huyết áp, hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra ở một số người bệnh. Bệnh nhân cần được quan sát những dấu hiệu lâm sàng của sự mất cân bằng dịch hoặc điện giải, như giảm thể tích, giảm natri máu, giảm clo máu, giảm magesi máu hoặc giảm kali máu có thể xảy ra khi nôn hoặc tiêu chảy nhiều lần. Cần xét nghiệm điện giải trong huyết thanh định kỳ với những khoảng cách thời gian thích hợp ở những người bệnh này. Hạ natri máu có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị phù trong thời tiết nóng.

Tác dụng trên chuyển hóa và nội tiết

Dùng thiazid có thể làm giảm sự dung nạp glucose. Nếu cần có thể tiến hành điều chỉnh liều lượng thuốc điều trị đái tháo đường, kể cả insulin. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể biểu hiện khi điều trị bằng thiazid.

Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và gây tăng calci huyết thanh nhẹ và không liên tục. Tăng calci huyết rõ rệt có thể là bằng chứng của cường cận giáp thể ẩn. Cần ngừng dùng thiazid trước khi tiến hành các xét nghiệm về chức năng tuyến cận giáp. Dùng thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng cholesterol và triglycerid.

Thiazid có thể làm tăng acid uric máu và/ hoặc bệnh gút ở một số người. Vì losartan làm giảm acid uric nên phối hợp losartan với hydrochlorothiazid sẽ làm giảm tình trạng tăng acid uric máu do thuốc lợi tiểu.

Suy gan

Nên thận trọng khi dùng thiazid ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì có thể gây ứ mật trong gan, và vì những thay đổi nhỏ tới lượng dịch và cân bằng điện giải có thể dẫn tới hôn mê.

Chống chỉ định dùng thuốc ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

Phụ nữ mang thai

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs):

Việc sử dụng AIIRAs không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ. Và chống chỉ định trong giai đoạn thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ.

Bảng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ nguy cơ gia tăng. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học về nguy cơ với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs), những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi điều trị AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được đổi sang phương pháp điều trị cao huyết áp thay thế an toàn để. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRAs ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Tiếp xúc với liệu pháp AIIRA trong giai đoạn thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ được biết là gây độc cho người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

Nếu tiếp xúc với AIIRAs đã xảy ra từ giai đoạn thứ 2 của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng AIIRAs nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazid

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazid trong thai kỳ 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 trên cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazid, việc sử dụng hydrochlorothiazid trong giai đoạn thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ có thể ảnh hưởng đến tưới máu qua nhau thai và có thể gây ra các tác dụng đối với thai nhi và trẻ sơ sinh như chứng liệt ruột, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên được sử dụng cho phụ nữ mang 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 cho diễn tiến của bệnh.

Hydrochlorothiazid không nên được sử dụng cho tăng huyết áp ở phụ nữ có thai, ngoại trừ một số trường hợp hiếm hoi không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác.

Phụ nữ cho con bú

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs)

Bởi vì không có thông tin về việc sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú, thuốc không được khuyến

khích khi đang cho con bú.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid được bài tiết qua sữa mẹ với một lượng nhỏ. Thiazid ở liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế tiết sữa. Việc sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú không được khuyến khích. Nếu phải dùng thuốc thì sử dụng liều càng thấp càng tốt.

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

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

Tương tác thuốc

Losartan

Rifampicin và fluconazol đã được báo cáo là làm giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính. Những ảnh hưởng trên lâm sàng của tương tác này chưa được đánh giá.

Cũng như các thuốc khác thuộc nhóm chẹn angiotensin II hoặc có tác dụng tương tự, dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, triamteren, amilorid), chất bổ sung kali, các chất thay thế muối có chứa kali hoặc các loại thuốc khác có thể làm tăng kali huyết thanh (như thuốc chứa trimethoprim) có thể dẫn đến tăng nồng độ kali huyết thanh. Không nên dùng chung.

Cũng như các loại thuốc khác ảnh hưởng lên sự bài tiết natri, bài tiết liti có thể bị giảm. Do đó, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh nếu dùng đồng thời các muối lithi với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Khi dùng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II với NSAID (tức là thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic ở liều chống viêm và NSAID không chọn lọc), có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp. Sử dụng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ ảnh hưởng xấu tới chức năng thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận kém từ trước. Sự kết hợp nên được sử dụng một cách thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù đủ nước và kiểm tra chức năng thận khi bắt đầu điều trị và kiểm tra định kỳ sau đó.

Ở một số bệnh nhân bị suy chức năng thận đang được điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid, bao gồm cả chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2, việc sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có thể làm nặng hơn nữa tới chức năng thận. Những tác động này thường hồi phục.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren dẫn đến các tác dụng phụ với tần suất cao hơn như hạ huyết áp, tăng kali máu, và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân RAAS đơn lẻ.

Các chất khác gây hạ huyết áp như thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, baclofen, amifostin: Sử dụng đồng thời với các thuốc này làm hạ huyết áp, dù là tác dụng chính hay tác dụng phụ, có thể làm tăng nguy cơ tụt huyết áp.

Hydrochlorothiazid

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

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

Có thể xảy ra hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc trị đái tháo đường (đường uống và insulin)

Việc điều trị bằng thiazid có thể ảnh hưởng đến sự dung nạp glucose. Có thể cần điều chỉnh liều lượng của thuốc trị đái tháo đường. Cẩn thận trọng khi dùng metformin vì nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa do suy giảm chức năng thận liên quan đến hydrochlorothiazid.

Thuốc hạ huyết áp khác

Tác dụng cộng hợp.

Cholestyramin và colestipol

Sự hấp thụ của hydrochlorothiazid bị suy giảm khi có mặt của các chất keo trao đổi anion. Liều đơn của kết hợp cholestyramin với hydrochlorothiazid hoặc colestipol với hydrochlorothiazid làm giảm sự hấp thu ở đường tiêu hóa tương ứng là 85% và 43%.

Corticosteroid, ACTH

Mất điện giải nặng, đặc biệt là hạ kali máu.

Các amin cường giao cảm (như adrenalin)

Có thể làm giảm sự đáp ứng đối với các thuốc này nhưng không đủ để làm mất tác dụng.

Thuốc giãn cơ không phân cực (như tubocurarin)

Có thể làm tăng sự đáp ứng đối với các thuốc giãn cơ không phân cực.

Lithi

Thuốc lợi tiểu làm giảm sự thải trừ lithi ở thận và làm tăng nguy cơ ngộ độc lithi; không nên sử dụng

đồng thời.

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

Có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc hạ acid uric vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Có thể cần tăng liều lượng probenecid hoặc sulfinpyrazon. Dùng đồng thời với thiazid có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Thuốc kháng cholinergic (như atropin, biperiden)

Tăng sinh khả dụng đối với thuốc lợi tiểu nhóm thiazid bằng cách giảm nhu động đường tiêu hóa và tỷ lệ làm rỗng dạ dày.

Các thuốc gây độc tế bào (như cyclophosphamid, methotrexat)

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 xương của chúng.

Các salicylat

Khi dùng liều cao salicylat, hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng độc hại của salicylat trên hệ thần kinh trung ương.

Methyldopa

Đã có những báo cáo về thiếu máu tan huyết khi sử dụng đồng thời hydrochlorothiazid và methyldopa.

Cyclosporin

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

Glycosid digitalis

Thiazid làm hạ kali máu hoặc hạ magie máu có thể thúc đẩy rối loạn nhịp tim do digitalis.

Các thuốc bị ảnh hưởng sự mất cân bằng kali huyết thanh

Định kỳ kiểm tra kali huyết thanh và điện tâm đồ khi dùng losartan/hydrochlorothiazid với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự mất cân bằng kali huyết thanh (như glycosid digitalis và thuốc chống loạn nhịp) và các thuốc gây xoắn đỉnh sau (gồm một số thuốc chống loạn nhịp), hạ kali máu là một nhân tố dẫn đến xoắn đỉnh:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (như quinidin, hydroquinidin, disopyramid).
- Thuốc chống loạn nhịp loại III (như amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Một số thuốc chống rối loạn tâm thần (như: thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Những loại thuốc khác như: bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV.

Các muối chứa calci

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

Tương tác với các xét nghiệm

Do tác động lên chuyển hóa calci, thiazid có thể gây tương tác với các xét nghiệm kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Carbamazepin

Có nguy cơ gây hạ natri máu có triệu chứng. Cần theo dõi lâm sàng và sinh học.

Thuốc chứa iod

Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, nguy cơ suy thận cấp sẽ tăng lên, đặc biệt là khi dùng liều cao các thuốc chứa iod. Bệnh nhân nên được bù nước trước khi dùng.

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

Hydrochlorothiazid có thể làm nặng thêm sự mất cân bằng điện giải, đặc biệt là hạ kali máu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); Chưa rõ (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Trong các thử nghiệm lâm sàng với losartan kali và hydrochlorothiazid, không có phản ứng có hại đặc hiệu cho phối hợp này. Các tác dụng không mong muốn chỉ hạn chế ở những phản ứng đã từng gặp cho riêng losartan kali và/hoặc hydrochlorothiazid.

Trong các thử nghiệm lâm sàng về tăng huyết áp vô căn có đối chứng, chóng mặt là tác dụng không mong muốn duy nhất xảy ra với tỷ lệ cao hơn giả dược vào khoảng 1% hay hơn một chút ở những bệnh nhân được điều trị bằng losartan và hydrochlorothiazid.

Bên cạnh những tác dụng không mong muốn này, có những tác dụng không mong muốn khác được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường như sau:

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết	Viêm gan	Hiếm gặp
Khảo sát	Tăng kali máu, tăng ALT	Hiếm gặp

Các tác dụng không mong muốn này đã biết với từng thành phần riêng lẻ, và có khả năng xảy ra với phối hợp losartan với hydrochlorothiazid như sau:

Losartan

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, chứng mất bạch cầu hạt	Ít gặp
	Giảm tiểu cầu	Chưa rõ
Rối loạn tim	Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, đau vùng 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, mạch nhanh, nhịp nhanh thất, rung thất)	Ít gặp
Rối loạn tai và ốc tai	Chóng mặt, ù tai	Ít gặp
Rối loạn mắt	Nhìn mờ, bông rớt/đau nhức 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 răng, khô miệng, đầy hơi, viêm dạ dày, nôn mửa	Ít gặp
	Viêm tụy	Chưa rõ
Rối loạn tổng quát và tại chỗ	Suy nhược, mệt mỏi, đau ngực	Thường gặp
	Phù mắt, phù, sốt	Ít gặp
	Triệu chứng giống cúm, mệt mỏi	Chưa rõ
Rối loạn hệ gan mật	Bất thường chức năng gan	Chưa rõ
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn: phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm sung thanh quản và thanh môn gây khó thở và/hoặc sung mắt, môi, hầu họng và/hoặc lưỡi; một số bệnh nhân này trước đây đã từng phù mạch có liên quan đến việc sử dụng các loại thuốc ức chế men chuyển	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Biếng ăn, gút	Ít gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút, 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 xương khớp, đau cơ, yếu cơ	Ít gặp
	Tiêu cơ vân	Chưa rõ
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu, chóng mặt	Thường gặp
	Bồn chồn, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại biên, run, đau nửa đầu, ngất	Ít gặp
	Rối loạn vị giác	Chưa rõ
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Thường gặp
	Lo lắng, lo âu, hoảng sợ, lú lẫn, trầm cảm, ác mộng, rối loạn giấc ngủ, buồn ngủ, suy giảm trí nhớ	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy giảm chức năng thận, suy thận	Thường gặp
	Tiểu đêm, tiểu nhiều lần, nhiễm trùng đường tiểu	Ít gặp
Rối loạn hệ sinh sản và ngực	Giảm ham muốn tình dục, rối loạn cương dương / bất lực	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nghẹt mũi, viêm xoang, rối loạn xoang	Thường gặp
	Khó chịu ở họng, viêm họng, viêm thanh quản, khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, tắc nghẽn đường hô hấp	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc, viêm da, khô da, ban đỏ, đỏ bừng, nhạy cảm với ánh sáng, ngứa, phát ban, mày đay, đỏ mề	Ít gặp

	hồi	
Rối loạn mạch máu	Viêm mạch máu	Ít gặp
	Hạ huyết áp thể đứng liên quan đến liều dùng	Chưa rõ
Đang khảo sát	Tăng kali huyết, giảm nhẹ hematocrit và huyết sắc tố, hạ đường huyết	Thường gặp
	Tăng nhẹ nồng độ urê và creatinin huyết thanh	Ít gặp
	Tăng men gan và bilirubin	Hiếm gặp
	Hạ natri máu	Chưa rõ

Hydrochlorothiazid

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu	Ít gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng phản vệ	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Biếng ăn, tăng đường huyết, tăng acid uric máu, hạ kali máu, hạ natri máu	Ít gặp
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Thường gặp
Rối loạn mắt	Mờ mắt thoáng qua, chứng thấy sắc vàng	Ít gặp
Rối loạn mạch máu	Viêm mạch hoại tử	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Suy hô hấp bao gồm viêm phổi 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 hệ gan mật	Vàng da (ứ mật trong gan), viêm tụy	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Nhạy cảm với ánh sáng, nổi mề đay, hoại tử biểu bì nhiễm độc	Ít gặp
	Bệnh lupus ban đỏ ở da	Chưa rõ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chuột rút	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Glucose niệu, viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận, suy thận	Ít gặp
Rối loạn tổng quát và tại chỗ	Sốt, chóng mặt	Ít gặp

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều hoặc dừng thuốc khi xuất hiện các tác dụng không mong muốn.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin đặc hiệu về điều trị khi dùng quá liều. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cần ngừng sử dụng thuốc ngay và theo dõi kỹ người bệnh. Các biện pháp được đề nghị là gây nôn nếu vừa mới uống thuốc, bù nước, cân bằng điện giải, xử trí hôn mê gan, xử trí tình trạng hạ huyết áp theo các quy trình thông thường.

Losartan

Dữ liệu trên người về quá liều còn hạn chế. Biểu hiện hay gặp nhất là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có khi gặp tim đập chậm do kích thích dây phó giao cảm (dây thần kinh phế vị). Khi xảy ra hạ huyết áp có triệu chứng, cần điều trị hỗ trợ. Không thể loại bỏ losartan và các chất chuyển hóa có hoạt tính bằng lọc máu.

Hydrochlorothiazid

Những dấu hiệu và triệu chứng chung nhất về quá liều thuốc lợi tiểu là suy giảm các chất 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 giảm kali máu có thể làm rối loạn nhịp tim trầm trọng thêm.

Chưa xác định được mức độ loại bỏ hydrochlorothiazid bằng thẩm phân lọc máu.

Đặc tính dược lực học

Loại thuốc: Chất đối kháng thụ thể của angiotensin II và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: C09DA01

Losartan-Hydrochlorothiazid

Phối hợp của thuốc đã được chứng minh là có tác dụng bổ sung trong hạ huyết áp, làm giảm huyết áp tốt hơn từng thành phần riêng lẻ. Tác dụng này được cho là kết quả của các tác dụng hỗ trợ lẫn nhau của cả hai thành phần. Hơn thế nữa, do tác dụng lợi tiểu, hydrochlorothiazid làm tăng hoạt tính renin trong huyết

10
IG
NI
PH
ph

tương, làm tăng tiết aldosteron, giảm kali huyết thanh và tăng nồng độ angiotensin II. Sử dụng losartan sẽ ngăn chặn tất cả các tác dụng sinh lý của angiotensin II và thông qua việc ức chế aldosteron có thể có xu hướng làm giảm sự mất kali liên quan đến thuốc lợi tiểu.

Losartan được chứng minh là có tác dụng bài tiết acid uric niệu nhẹ và thoáng qua. Hydrochlorothiazid được chứng minh là gây tăng chút ít acid uric; sự kết hợp giữa losartan và hydrochlorothiazid có xu hướng làm giảm tình trạng tăng acid uric máu do tác dụng của thuốc lợi tiểu này.

Tác dụng hạ huyết áp của thuốc được duy trì trong khoảng 24 giờ. Trong các nghiên cứu lâm sàng kéo dài ít nhất một năm, tác dụng hạ huyết áp được duy trì khi điều trị liên tục. Mặc dù làm giảm đáng kể huyết áp, việc sử dụng thuốc không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng trên nhịp tim. Trong các thử nghiệm lâm sàng, sau 12 tuần điều trị với losartan 50mg/hydrochlorothiazid 12,5mg, huyết áp tâm trương đáy giảm trung bình đến 13,2 mmHg.

Thuốc có hiệu quả trong việc giảm huyết áp ở nam và nữ, người da đen và các chủng tộc khác nhau và cả ở người bệnh trẻ (< 65 tuổi) và người cao tuổi (≥ 65 tuổi) và có hiệu quả ở tất cả các mức độ cao huyết áp.

Losartan

Losartan là một chất đối kháng thụ thể angiotensin-II (loại AT₁) đường uống. Angiotensin II, một chất co mạch mạnh, là hormon hoạt động chính của hệ renin-angiotensin và là yếu tố quan trọng quyết định bệnh lý của cao huyết áp. Angiotensin II liên kết với thụ thể AT₁ được tìm thấy trong 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 và giải phóng aldosteron. Angiotensin II cũng kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn.

Losartan liên kết chọn lọc thụ thể AT₁. Trong *in vitro* và *in vivo*, losartan và chất chuyển hóa acid cacboxylic có hoạt tính được lý E-3174 đều ngăn chặn tất cả các hoạt động sinh lý có liên quan của angiotensin II, bất kể nguồn gốc hoặc đường tổng hợp của nó.

Losartan không có tác dụng chủ vận cũng như không chặn các thụ thể hormon khác hoặc kênh trao đổi ion khác có vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch. Hơn thế nữa, losartan không ức chế ACE (kininase II), enzym phân hủy bradykinin. Do đó, không có sự gia tăng các tác dụng không mong muốn qua trung gian bradykinin.

Trong khi sử dụng losartan, sự loại bỏ phản hồi âm tính của angiotensin II đối với sự tiết renin sẽ dẫn đến tăng hoạt tính renin trong huyết tương (PRA). Tăng PRA dẫn đến tăng angiotensin II trong huyết tương. Bất chấp những sự gia tăng này, hoạt tính hạ huyết áp và ức chế nồng độ aldosteron trong huyết tương vẫn được duy trì, cho thấy khả năng chặn có hiệu quả đối với thụ thể angiotensin II. Sau khi ngừng sử dụng losartan, giá trị PRA và angiotensin II giảm xuống giá trị ban đầu trong vòng 3 ngày.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính chính của nó đều có ái lực với thụ thể AT₁ lớn hơn nhiều so với thụ thể AT₂. Chất chuyển hóa có hoạt tính có hoạt tính 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 ở bệnh nhân dùng losartan hoặc hydrochlorothiazid là tương tự và ít hơn nhiều so với bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Ngoài ra, trong một phân tích tổng thể của 16 thử nghiệm lâm sàng mù đôi ở 4131 bệnh nhân, tỷ lệ ho tự phát được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng losartan là tương tự (3,1%) so với bệnh nhân được điều trị bằng giả được (2,6%) hoặc hydrochlorothiazid (4,1%), trong khi tỷ lệ mắc thuốc ức chế men chuyển là 8,8%.

Ở bệnh nhân cao huyết áp không bị đái tháo đường có protein niệu, việc sử dụng losartan kali làm giảm đáng kể protein niệu, bài tiết một phần albumin và IgG. Losartan duy trì tốc độ lọc cầu thận và giảm phân suất lọc. Nói chung, losartan làm giảm acid uric huyết thanh (thường < 0,4mg/dL), vốn kéo dài trong điều trị mạn tính.

Losartan không có tác dụng lên phản xạ tự chủ và không có tác dụng kéo dài trên norepinephrin huyết tương.

Ở bệnh nhân suy thất trái, liều 25mg và 50mg losartan tạo ra các tác dụng tích cực về huyết động và thần kinh, đặc trưng bởi sự gia tăng chỉ số tim và giảm áp suất mao mạch phổi, sức cản mạch hệ thống, áp suất động mạch hệ thống trung bình và nhịp tim, giảm mức aldosteron và norepinephrin tuần hoàn. Tai biến của hạ huyết áp có liên quan đến liều dùng ở những bệnh nhân suy tim này.

Việc ngừng sử dụng losartan ở những bệnh nhân cao huyết áp không làm tăng huyết áp đột ngột (phục hồi). Mặc dù làm giảm huyết áp rõ rệt, losartan không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng trên nhịp tim.

Losartan có hiệu quả như nhau ở nam và nữ, và ở bệnh nhân cao huyết áp trẻ hơn (dưới 65 tuổi) và lớn tuổi.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid là thuốc lợi tiểu thiazid. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazid chưa được biết đầy đủ. Thiazid ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận, làm tăng bài tiết natri

và clorid ở mức xấp xỉ tương đương nhau. Tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương và tăng bài tiết aldosteron, do đó làm tăng mất kali và bicarbonat trong nước tiểu, và giảm kali huyết thanh. Liên kết renin-aldosteron được thực hiện qua trung gian angiotensin II và do đó việc sử dụng đồng thời một chất đối kháng thụ thể angiotensin II có xu hướng đảo ngược sự mất kali của thuốc lợi tiểu thiazid.

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

Đặc tính dược động học

Sự hấp thu

Losartan

Sau khi uống, losartan được hấp thu tốt và sau quá trình chuyển hóa bước đầu, tạo thành chất chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính và các chất chuyển hóa không hoạt tính khác. Sinh khả dụng toàn thân của viên nén losartan là khoảng 33%. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan đạt được sau 1 giờ và chất chuyển hóa có hoạt tính đạt được sau 3-4 giờ. Không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng lên nồng độ losartan trong huyết tương khi dùng thuốc thức ăn.

Phân bố

Losartan

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó liên kết với protein huyết tương $\geq 99\%$, chủ yếu là albumin. Thể tích phân bố là 34 lít. Các nghiên cứu trên chuột chỉ ra rằng losartan đi qua hàng rào máu não rất ít, thậm chí không có.

Hydrochlorothiazid

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

Chuyển hóa

Losartan

Khoảng 14% liều lượng losartan tiêm tĩnh mạch hoặc uống được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Sau khi uống và tiêm tĩnh mạch losartan kali có đánh dấu ^{14}C , hoạt tính phóng xạ trong huyết tương tuần hoàn chủ yếu là do losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính. Sự chuyển đổi tối thiểu của losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính đã được thấy ở khoảng 1% số người nghiên cứu.

Ngoài chất chuyển hóa có hoạt tính, còn hình thành các chất chuyển hóa không hoạt tính, bao gồm 2 chất chuyển hóa chính được hình thành bằng cách hydroxyl hóa chuỗi bên butyl và chất chuyển hóa phụ, N-2 tetrazol glucuronid.

Thải trừ

Losartan

Độ thanh thải trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó lần lượt là khoảng 600 ml/phút và 50 ml/phút. Độ thanh thải ở thận của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó lần lượt khoảng 74 ml/phút và 26 ml/phút. Khi dùng losartan bằng đường uống, khoảng 4% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu, và khoảng 6% liều dùng được 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 losartan kali uống ở liều lên đến 200mg.

Sau khi uống, nồng độ losartan trong huyết tương và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó giảm nhiều lần với thời gian bán hủy cuối ở mức lần lượt khoảng 2 giờ và 6-9 giờ. Trong khi dùng liều losartan 100mg một lần mỗi ngày, cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đều không tích lũy đáng kể trong huyết tương.

Cả bài tiết qua mật và nước tiểu đều góp phần loại bỏ losartan và các chất chuyển hóa của nó. Sau khi uống losartan có đánh dấu ^{14}C , khoảng 35% hoạt tính phóng xạ được thu nhận nguyên vẹn ở nước tiểu và 58% ở phân.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa nhưng được thải trừ nhanh chóng qua thận. Khi nồng độ thuốc trong huyết tương được theo dõi ít nhất 24 giờ, thời gian bán hủy trong huyết tương đã được quan sát trong khoảng từ 5,6 - 14,8 giờ. Ít nhất 61% liều uống được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ.

Đối tượng đặc biệt

Losartan-Hydrochlorothiazid

Nồng độ trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính và sự hấp thu của hydrochlorothiazid ở bệnh nhân cao tuổi không khác biệt đáng kể so với người trẻ.

Losartan

Sau khi dùng đường uống ở những bệnh nhân xơ gan do nghiện rượu ở mức nhẹ đến trung bình, nồng độ losartan trong huyết tương và chất chuyển hóa có hoạt tính lần lượt cao hơn 5 lần và 1,7 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh trẻ tuổi.

Không thể loại bỏ losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính bằng thẩm phân máu.

Quy cách đóng gói

STT	Mô tả tóm tắt quy cách đóng gói
1	Ép vỉ Al-PVC, vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ
2	Ép vỉ Al-PVC, vỉ 10 viên, hộp 100 vỉ
3	Ép vỉ Al-PVC, vỉ 20 viên, hộp 10 vỉ

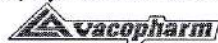
STT	Mô tả tóm tắt quy cách đóng gói
4	Ép vỉ Al-PVC, vỉ 20 viên, hộp 50 vỉ
5	Ép vỉ Al-Al, vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ
6	Ép vỉ Al-Al, vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất



Công ty Cổ phần Dược VACOPHARM
59 Nguyễn Huệ, Phường 1, Thành phố Tân An, Tỉnh Long An
Điện thoại: (0272) 3829311 Fax: (0272) 3822244
Sản xuất tại: Km 1954, Quốc lộ 1A, Phường Tân Khánh,
Thành phố Tân An, Tỉnh Long An www.vacopharm.com

Long An, ngày 09 tháng 7 năm 2021

KT. Tổng Giám đốc Công ty

Phó Tổng Giám đốc



KS. Phan Thị Minh Thư

