

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 26/5/2015



Handwritten by: [illegible] / [illegible] for
DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Postfach 73 9173 Marzahn, Germany
Product of [illegible] in [illegible] (Germany)
Produced in [illegible] (Germany)
Colosar-Denk 50/12.5
premium off-patent medicine
No. - Prescription Drug
Lithium
Lithium potassium
hydrochloride

Colosar-Denk 50/12.5
28 tablets / comprimés pelliculés / comprimidos revestidos por película
Made in Germany

Each 12.5 mg tablet contains 50mg lithium potassium, equivalent to 45.75mg lithium and 12.50mg hydrochloride.
Chaque comprimé pelliculé contient 50mg de lithium potassium, éqivalent à 45,75 mg de lithium et 12,50 mg d'hydrochlorure.
Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de litio potasio, eqivalente a 45,75 mg de litio e 12,50 mg de hidrocloreto.

Colosar-Denk 50/12.5 - 28 comprimidos revestidos por película.
Cada comprimido contiene 50 mg de litio potasio, equivalente a 45,75 mg de litio y 12,50 mg de hidrocloreto.
Cada comprimido contiene 50 mg de litio potasio, equivalente a 45,75 mg de litio y 12,50 mg de hidrocloreto.
Cada comprimido contiene 50 mg de litio potasio, equivalente a 45,75 mg de litio y 12,50 mg de hidrocloreto.

Colosar-Denk 50/12.5 - 28 comprimidos revestidos por película.
Cada comprimido contiene 50 mg de litio potasio, equivalente a 45,75 mg de litio y 12,50 mg de hidrocloreto.
Cada comprimido contiene 50 mg de litio potasio, equivalente a 45,75 mg de litio y 12,50 mg de hidrocloreto.
Cada comprimido contiene 50 mg de litio potasio, equivalente a 45,75 mg de litio y 12,50 mg de hidrocloreto.

Colosar-Denk 50/12.5 - 28 comprimidos revestidos por película.
Cada comprimido contiene 50 mg de litio potasio, equivalente a 45,75 mg de litio y 12,50 mg de hidrocloreto.
Cada comprimido contiene 50 mg de litio potasio, equivalente a 45,75 mg de litio y 12,50 mg de hidrocloreto.
Cada comprimido contiene 50 mg de litio potasio, equivalente a 45,75 mg de litio y 12,50 mg de hidrocloreto.



Prescription Drug
Colosar-Denk 50/12.5
Denck Pharma
Lc. tableted oil (compres. pellicul.) -
kautu pasasan Seng + hidrochloridat Cl2Ng
nu ora (compres. mesticu - nu ora)
DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Made in Germany | Mergweg | Alenantha
Biedl | La. Lu. No. | Mg. | 75a. Epc.
nu repart. cori | Repartitio. repa | Repartitio.

Prescription Drug
Colosar-Denk 50/12.5
Denck Pharma
Lc. tableted oil (compres. pellicul.) -
kautu pasasan Seng + hidrochloridat Cl2Ng
nu ora (compres. mesticu - nu ora)
DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Made in Germany | Mergweg | Alenantha
Biedl | La. Lu. No. | Mg. | 75a. Epc.
nu repart. cori | Repartitio. repa | Repartitio.

Prescription Drug
Colosar-Denk 50/12.5
Denck Pharma
Lc. tableted oil (compres. pellicul.) -
kautu pasasan Seng + hidrochloridat Cl2Ng
nu ora (compres. mesticu - nu ora)
DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Made in Germany | Mergweg | Alenantha
Biedl | La. Lu. No. | Mg. | 75a. Epc.
nu repart. cori | Repartitio. repa | Repartitio.

Prescription Drug
Colosar-Denk 50/12.5
Denck Pharma
Lc. tableted oil (compres. pellicul.) -
kautu pasasan Seng + hidrochloridat Cl2Ng
nu ora (compres. mesticu - nu ora)
DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Made in Germany | Mergweg | Alenantha
Biedl | La. Lu. No. | Mg. | 75a. Epc.
nu repart. cori | Repartitio. repa | Repartitio.

Prescription Drug
Colosar-Denk 50/12.5
Denck Pharma
Lc. tableted oil (compres. pellicul.) -
kautu pasasan Seng + hidrochloridat Cl2Ng
nu ora (compres. mesticu - nu ora)
DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Made in Germany | Mergweg | Alenantha
Biedl | La. Lu. No. | Mg. | 75a. Epc.
nu repart. cori | Repartitio. repa | Repartitio.

Prescription Drug
Colosar-Denk 50/12.5
Denck Pharma
Lc. tableted oil (compres. pellicul.) -
kautu pasasan Seng + hidrochloridat Cl2Ng
nu ora (compres. mesticu - nu ora)
DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Made in Germany | Mergweg | Alenantha
Biedl | La. Lu. No. | Mg. | 75a. Epc.
nu repart. cori | Repartitio. repa | Repartitio.



CoLosar-Denk 50/12.5

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

Thuốc này chỉ bán theo đơn của bác sỹ.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Muốn biết thêm thông tin chi tiết xin hỏi Bác sỹ hoặc Dược sỹ.

CoLosar-Denk 50/12.5 (Viên nén Losartan potassium và Hydrochlorothiazid)

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: 50 mg Losartan kali tương đương với 45,76 mg losartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid (HCT).
Tá dược: Lactose monohydrat, Microcrystallin Cellulose, Tinh bột ngô tiền gelatin hóa, Magnesi stearat, Hypromellose, Hyprolose, Titan dioxit, Chất màu vàng Quinolin aluminium lake (E 104).

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 02 vỉ x 14 viên.

DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm thuốc điều trị: Chất đối kháng angiotensin II và lợi tiểu

Mã ATC: C09DA01

Losartan hydrochlorothiazid

Các thành phần losartan/HCT có tác dụng hiệp đồng lên sự giảm huyết áp, mức độ giảm huyết áp mạnh hơn khi dùng các chất này riêng rẽ. Hiệu quả này hình như là kết quả của các tác động bổ sung của cả hai thành phần. Kết quả tác dụng lợi tiểu là do hydrochlorothiazid làm tăng hoạt tính của renin trong huyết tương và sự bài tiết aldosteron cũng như nồng độ của angiotensin II, trái lại làm giảm kali trong huyết tương. Losartan chặn các tác động sinh lý có liên quan của angiotensin II và qua sự ức chế của aldosteron nó có thể có khuynh hướng làm giảm sự mất kali liên quan đến lợi tiểu.

Losartan đã chứng tỏ hiệu quả bài acid uric niệu nhất thời và nhẹ. Hydrochlorothiazid gây ra sự tăng acid uric mức độ vừa. Sự phối hợp losartan và hydrochlorothiazid có khuynh hướng làm giảm sự tăng acid uric trong máu do lợi tiểu gây ra.

Tác dụng chống cao huyết áp của losartan/HCT duy trì được một thời gian 24 giờ. Trong các nghiên cứu lâm sàng tối thiểu trong một năm, tác dụng chống cao huyết áp được duy trì với điều trị liên tục. Mặc dù sự giảm đáng kể huyết áp, dùng losartan/HCT không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng lên tốc độ của tim. Trong các cuộc thử lâm sàng, sau 12 tuần điều trị với 50 mg losartan/12,5mg hydrochlorothiazid, huyết áp tâm trương vùng thấp giảm được trung bình đến 13,2 mmHg.

Losartan/HCT có hiệu quả làm giảm huyết áp ở bệnh nhân nam và nữ, da đen và không đen, người dưới 65 tuổi và bằng hoặc trên 65 tuổi và có tác dụng đối với các mức độ tăng huyết áp.

Losartan

Losartan là chất đối kháng thụ thể angiotensin II (típ AT₁) dùng đường miệng. Angiotensin II, một chất làm co mạch tiềm năng, là một hormon hoạt tính ban đầu của hệ thống renin-angiotensin II và là một yếu tố quan trọng của sinh lý bệnh của bệnh tăng huyết áp. Angiotensin II liên kết với thụ thể AT₁ có mặt trong nhiều tổ chức (cơ trơn của mạch, tuyến thượng thận, thận và tim) và thêm một số tác dụng sinh học quan trọng khác, như co mạch, và giải phóng aldosteron. Angiotensin II cũng kích thích phát triển tế bào cơ trơn.

Losartan chặn chọn lọc thụ thể AT₁. Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính được lý acid carboxylic E-3174 chặn tất cả các tác dụng sinh lý có liên quan của angiotensin II *in vitro* và *in vivo*, bất kể nguồn gốc hoặc đường tổng hợp ra nó. Losartan không có tác dụng chủ vận, cũng không chặn các thụ thể hormon khác hoặc các kênh ion có tầm quan trọng điều hòa tim mạch. Ngoài ra, losartan không ức chế ACE (kinase II), men phân hủy bradykinin. Hậu quả là không làm tăng các phản ứng không mong muốn liên



CoLosar-Denk 50/12,5

quan đến bradykinin. Loại trừ sự phân hồi của angiotensin II lên sự bài tiết renin dẫn đến làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương trong khi dùng losartan. Sự tăng hoạt tính của renin trong huyết tương gây ra sự tăng angiotensin II trong huyết tương. Mặc dầu có những sự tăng đó, hiệu quả chống cao huyết áp và chặn nồng độ aldosteron trong huyết tương được duy trì, chỉ ra sự chặn thụ thể angiotensin II có hiệu quả. Sau khi ngừng sử dụng losartan, hoạt tính của renin trong huyết tương và nồng độ của angiotensin II giảm xuống trong vòng 3 ngày đến trị số cơ bản.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính chính của nó có ái lực lớn với thụ thể AT₁ hơn với thụ thể AT₂. Chất chuyển hóa có hoạt tính có tác dụng gấp 10 đến 40 lần lớn hơn losartan tính theo khối lượng.

Trong một nghiên cứu được thiết kế để tiếp cận việc xảy ra ho ở các bệnh nhân sử dụng losartan so với bệnh nhân đang điều trị với các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thấy rằng sự xảy ra ho ở các bệnh nhân dùng losartan hoặc hydrochlorothiazid là như nhau và ít hơn đáng kể so với các bệnh nhân dùng chất ức chế ACE. Ngoài ra, trong một phân tích 16 nghiên cứu lâm sàng mù đôi bao gồm 4131 bệnh nhân, việc xảy ra ho được báo cáo có tính tự phát trên các bệnh nhân dùng losartan (3,1%) tương tự như xảy ra trên các bệnh nhân điều trị với thuốc vờ (2,6%) hoặc với hydrochlorothiazid (4,1%), trái lại khi dùng các chất ức chế ACE là 8,8%.

Dùng losartan kali làm giảm đáng kể protein niệu và bài tiết rất ít albumin và IgG trong các bệnh nhân bị cao huyết áp không bị đái tháo đường có protein niệu. Losartan duy trì tốc độ lọc qua cuộn tiểu cầu và làm giảm phân đoạn lọc. Losartan làm giảm lâu dài nồng độ acid uric trong huyết thanh (thường < 0,4 mg/dl) trong quá trình điều trị cũng lâu dài. Losartan không có tác dụng lên những phản xạ tự nhiên và không có tác dụng kéo dài lên nồng độ adrenalin trong huyết tương. Trong những bệnh nhân suy tim tâm thất trái, thì 25 mg và 50 mg losartan đã gây được hiệu quả tích cực về huyết động học, và hormon thần kinh. Những hiệu quả này được đặc trưng bởi sự tăng chỉ số tim và làm giảm áp suất góc mao mạch phổi, sức bền của mạch toàn thân, áp lực động mạch toàn thân, tốc độ tim cũng như sự giảm nồng độ aldosteron và norepinephrin trong máu. Sự xảy ra hạ huyết áp là phụ thuộc liều trong những bệnh nhân suy tim này.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu thiazid. Cơ chế tác động chống cao huyết áp của các thuốc lợi tiểu thiazid chưa được biết đầy đủ. Các thiazid gây cản trở tái hấp thu chất điện giải trong ống thận và làm tăng bài tiết natri và clorid với số lượng xấp xỉ như nhau. Tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương và bài tiết aldosteron với hậu quả là tăng kali trong nước tiểu và bài tiết bicarbonat cũng như giảm kali huyết thanh. Mỗi liên kết renin-aldosteron thông qua trung gian angiotensin II và do đó dùng phối hợp chất đối kháng thụ thể angiotensin II và thiazid có khuynh hướng đảo ngược sự mất kali liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazid.

Sự bài niệu xảy ra trong vòng 2 giờ khi uống và tác dụng lợi tiểu tối đa được duy trì sau 4 giờ. Thời gian tác động là 6 đến 12 giờ và tác dụng chống cao huyết áp được duy trì đến 24 giờ.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Losartan

Sau khi uống losartan được hấp thu tốt và chuyển hóa bước đầu. Chất chuyển hóa hoạt tính acid carboxylic và các chất chuyển hóa bất hoạt khác được tạo thành. Sinh khả dụng toàn thân của viên bao phim losartan khoảng 33%. Nồng độ đỉnh của losartan trong huyết tương đạt được sau 1 giờ và chất chuyển hóa hoạt tính là 3-4 giờ. Không có ảnh hưởng đáng kể nào của thực phẩm lên nồng độ của losartan trong huyết tương nếu uống cùng bữa ăn được tiêu chuẩn hóa.

Sự phân bố

Losartan

Losartan và chất chuyển hóa hoạt tính của nó liên kết với protein trong huyết tương $\geq 99\%$, trước hết là với albumin. Thể tích phân bố của losartan là 34 lít. Các nghiên cứu trên chuột cống chứng tỏ rằng losartan ít nếu không phải là hoàn toàn không thâm nhập được qua rào cản máu-não.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid đi qua được nhau thai, nhưng không qua được rào cản máu-não và đi vào sữa.

CoLosar-Denk 50/12,5

Sinh chuyển hóa

Losartan

Khoảng 14% liều uống của losartan được chuyển thành chất chuyển hóa hoạt tính. Sau khi uống losartan đánh dấu bởi ¹⁴C, nồng độ chất phóng xạ trong huyết tương trước hết là của losartan và chất chuyển hóa hoạt tính của nó. Sự chuyển hóa tối thiểu losartan sang chất chuyển hóa hoạt tính được tìm thấy khoảng 1% các đối tượng nghiên cứu. Ngoài ra, có các chất chuyển hóa bất hoạt bao gồm 2 chất chủ yếu được tạo thành do hydroxyl hóa mạch nhánh butyl và một chất nhỏ hơn là N-2 tetrazol glucuronid.

Bài tiết

Losartan

Thanh thải huyết tương vào khoảng 600 ml/phút và chất chuyển hóa hoạt tính là 50 ml/phút. Thanh thải thận khoảng 74ml/phút (losartan) và 26 ml/phút (chất chuyển hóa hoạt tính). Nếu uống losartan khoảng 4% liều bài tiết ra dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu và khoảng 6% bài tiết ra nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hóa hoạt tính của nó là tuyến tính ở những liều uống losartan kali đến 200 mg.

Sau khi uống, nồng độ losartan là lũy thừa đa bậc của nửa đời cuối cùng vào khoảng 2 giờ và chất chuyển hóa hoạt tính trong huyết tương là 6-9 giờ. Cả losartan và chất chuyển hóa hoạt tính không tích lũy đáng kể trong huyết tương khi dùng liều một lần trong ngày 100 mg. Losartan và chất chuyển hóa bài tiết qua mật và nước tiểu. Sau khi uống liều losartan đánh dấu ¹⁴C khoảng 35% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 58% qua phân.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid là một chất không chuyển hóa, nhưng được loại trừ rất nhanh qua thận. Khi nồng độ trong huyết tương đã đo được tối thiểu 24 giờ, thì nửa đời trong huyết tương quan sát được thay đổi giữa 5,6 và 14,8 giờ. Tối thiểu 61% liều uống được đào thải không thay đổi trong vòng 24 giờ.

Dẫn số đặc biệt

Losartan hydrochlorothiazid

Nồng độ của losartan trong huyết tương và chất chuyển hóa hoạt tính của nó và sự hấp thu của hydrochlorothiazid trong những người già cao huyết áp không khác nhau đáng kể so với những người trẻ cao huyết áp.

Losartan

Sau khi uống trong các bệnh nhân có xơ gan do rượu ở mức độ nhẹ và vừa, nồng độ losartan và chất chuyển hóa hoạt tính của nó trong huyết tương cao gấp 5 lần (losartan) và khoảng 1,7 lần (chất chuyển hóa có hoạt tính) so với nồng độ tương ứng trong những bệnh nhân nữ trẻ. Cả losartan và chất chuyển hóa không thể loại trừ bằng thẩm tích máu.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

CoLosar-Denk 50/12,5 được chỉ định để điều trị tăng huyết áp cơ bản trong những bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp hữu hiệu khi chỉ dùng losartan hoặc hydrochlorothiazid riêng rẽ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Phản ứng quá mẫn với losartan, dẫn chất sulphonamid (như hydrochlorothiazid) hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Giảm kali huyết hoặc tăng calci huyết kéo dài,
- Suy gan nặng, rối loạn mật và tắc mật,
- Giảm natri huyết kéo dài,
- Tăng acid uric trong máu/ triệu chứng bệnh gút,
- Có thai và cho con bú,
- Suy thận nặng (thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút)
- Vô niệu

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

CoLosar-Denk 50/12.5

Losartan

Phù mạch: Cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân có lịch sử phù mạch ((sưng mắt, môi, họng, và/hoặc lưỡi).

Hạ huyết áp và giảm thể tích nội mạch: Triệu chứng hạ huyết áp, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên hoặc sau khi tăng liều, có thể xảy ra trên những bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc giảm natri do gây lợi tiểu hoặc uống thuốc lợi tiểu liều cao, chế độ ăn ít muối, ỉa chảy hoặc nôn. Cần phải chữa các bệnh này trước khi dùng viên Losartan/HCT.

Mất cân bằng chất điện giải: Sự mất cân bằng điện giải là hiện tượng thông thường ở những bệnh nhân suy thận có hoặc không mắc bệnh đái tháo đường và cần phải chữa trị. Do vậy, cần phải giám sát chặt chẽ nồng độ kali và trị số thanh thải creatinin, đặc biệt là những bệnh nhân suy tim và thanh thải creatinin giữa 30 và 50 ml/phút. Không khuyến dùng losartan với các thuốc lợi tiểu giảm kali, bổ sung kali, và chất thay thế có chứa muối kali.

Suy chức năng gan: Những dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ losartan trong huyết tương tăng đáng kể trong những bệnh nhân xơ gan, do đó cần phải sử dụng thận trọng losartan/HCT trong những bệnh nhân có lịch sử suy gan từ mức độ nhẹ đến vừa. Không có trải nghiệm điều trị với losartan cho những bệnh nhân suy gan nặng. Do vậy, losartan/HCT được chống chỉ định trong các bệnh nhân suy gan nặng.

Chức năng thận suy yếu: Đã có báo cáo về hậu quả của sự ức chế hệ thống rennin-angiotensin, những thay đổi chức năng thận, bao gồm suy thận (đặc biệt là trên những bệnh nhân mà chức năng thận của họ phụ thuộc vào hệ thống rennin-angiotensin-aldosteron, chẳng hạn như những bệnh nhân thiếu năng tim trầm trọng hoặc những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận từ trước). Cũng như khi áp dụng với các thuốc khác gây cản trở đối với hệ thống rennin-angiotensin-aldosteron, tăng urê máu, và tăng creatinin trong huyết tương đã quan sát được trong các bệnh nhân hẹp mạch thận hai bên hoặc một bên khi bệnh nhân chỉ còn một thận. Những thay đổi chức năng thận như vậy có thể được phục hồi khi ngừng điều trị. Cần phải sử dụng thận trọng losartan trong những bệnh nhân hẹp mạch thận.

Ghép thận: Không có trải nghiệm trong các bệnh nhân vừa ghép thận.

Tăng aldosteron tự phát: Những bệnh nhân tăng aldosteron tự phát nói chung là không đáp ứng với các thuốc chống cao huyết áp tác dụng lên hệ thống rennin-angiotensin. Do vậy, không khuyến dùng losartan/HCT cho những bệnh nhân này.

Bệnh tim mạch vành và bệnh tuần hoàn não: Cũng như áp dụng các thuốc chống cao huyết áp khác, sự giảm huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có bệnh thiếu máu cục bộ tim mạch và tuần hoàn não, có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Suy tim: Cũng như với các thuốc khác tác động lên hệ thống rennin-angiotensin, có rủi ro hạ huyết áp động mạch nặng và suy thận (thường cấp tính) trong các bệnh nhân suy tim, có hoặc không có suy thận.

Hẹp động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phình trương tắc nghẽn: Cũng như áp dụng các thuốc dẫn mạch khác, phải thận trọng khi chỉ định cho các bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phình trương tắc nghẽn. Điều này có thể do sự phổ biến về tình trạng renin thấp trong dân số da đen cao huyết áp.

Sự khác nhau về dân tộc: Như đã quan sát được với các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE), losartan và các chất đối kháng thụ thể angiotensin II khác xem ra ít hiệu quả làm hạ huyết áp của người da đen so với người không đen.

Phụ nữ có thai: Trong khi có thai không được bắt đầu điều trị với CoLosar-Denk 50/12.5. Những phụ nữ sẽ có thai cần phải thay đổi điều trị sang các thuốc chống cao huyết áp khác đã thiết lập được hồ sơ an toàn để sử dụng cho phụ nữ có thai. Nếu chẩn đoán đã có thai phải ngừng ngay tức khắc việc sử dụng LoSar-Denk 50/12.5 và nếu cần thiết phải bắt đầu điều trị thay thế.

Hydrochlorothiazid

Hạ huyết áp và mất cân bằng chất điện giải: Cũng như với tất cả các thuốc điều trị chống cao huyết áp khác, triệu chứng hạ huyết áp có thể xảy ra trong một số bệnh nhân. Cần phải quan sát bệnh nhân về các dấu hiệu giảm thể tích hoặc mất chất điện giải như mất nước, giảm natri huyết, nhiễm kiềm, giảm clo huyết, giảm magesi huyết, hoặc giảm kali huyết. Những hiện tượng này có thể xảy ra trong các bệnh nhân bị ỉa chảy hoặc nôn. Định kỳ theo khoảng thời gian thích hợp, cần xác định các chất điện giải trong

CoLosar-Denk 50/12.5

huyết tương của các bệnh nhân này. Giảm natri huyết do pha loãng có thể xảy ra trong các bệnh nhân bị phù trong thời tiết nóng.

Tác động của chuyển hóa và nội tiết tố: Điều trị với thiazid có thể gây trở ngại cho sự dung nạp glucose. Có thể cần thiết điều chỉnh liều các thuốc chống đái tháo đường gồm cả insulin. Bệnh đái tháo đường âm i có thể trở thành một hiện nhiên khi điều trị với thiazid.

Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci trong nước tiểu và gây ra đôi lúc tăng nhẹ calci trong huyết tương. Sự tăng rõ rệt calci trong máu có thể là bằng chứng của cường tuyến cận giáp bị che giấu. Cần phải ngưng dùng thiazid trước khi thực hiện các phép thử chức năng tuyến cận giáp. Điều trị lợi tiểu với thiazid có thể gây tăng nồng độ cholesterol và triglycerid trong máu. Điều trị với thiazid có thể gây tủa nhiều calci niệu và/hoặc bệnh gút trong một số bệnh nhân. Trong lúc losartan làm giảm nồng độ acid uric, losartan phối hợp với hydrochlorothiazid có thể làm giảm bớt sự tăng calci huyết do lợi tiểu.

Suy chức năng gan: Cần phải sử dụng thận trọng thiazid trong các bệnh nhân suy gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì có thể gây ra ứ mật trong gan, và vì chỉ cần thay đổi nhỏ trong chất dịch và cân bằng chất điện giải có thể gây ra hôn mê gan. Losartan/HCT được chống chỉ định trong các bệnh nhân bị suy gan nặng.

Các trường hợp khác: Phản ứng quá mẫn có thể xảy ra trong các bệnh nhân dùng thiazid, bất kể họ có hay không tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Đã có báo cáo về sự tăng lên hoặc kích hoạt phù ban đỏ toàn thân khi dùng thiazid.

Các thành phần khác: Thuốc này được chống chỉ định trong các bệnh nhân không dung nạp do đi truyền hiếm gặp, thiếu lactase, hoặc hấp thu kém glucose, galactose.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Losartan

Đã có báo cáo về rifampicin và fluconazol làm giảm nồng độ chất chuyển hóa hoạt tính trong huyết tương. Ý nghĩa lâm sàng của tác động này chưa được thiết lập.

Cũng như áp dụng các thuốc chẹn angiotensin II hoặc tác động của nó, sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu ít kali (như spironolacton, triamteren, amilorid), các thuốc bổ sung kali, hoặc các chất thay thế muối chứa kali có thể gây ra tăng nồng độ kali trong máu. Không khuyến sử dụng đồng thời các thuốc như vậy.

Cũng như với các thuốc có tác dụng bài tiết natri, sự bài tiết lithi có thể bị giảm đi. Do vậy, cần giám sát nồng độ lithi trong huyết tương cẩn thận trong quá trình sử dụng đồng thời muối lithi và các chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

Khi các chất đối kháng thụ thể angiotensin II dùng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) như các chất ức chế COX-2, acid acetylsalicylic với liều chống viêm và các thuốc NSAID không chọn lọc, sự giảm tác dụng chống cao huyết áp có thể xảy ra. Sử dụng đồng thời các chất đối kháng thụ thể angiotensin II và NSAID có thể làm tăng rủi ro suy thận tăng lên, gồm cả khả năng suy thận cấp và tăng nồng độ kali trong huyết tương, đặc biệt trong những bệnh nhân đã suy thận từ trước.

Những sự phối hợp này phải sử dụng thận trọng, đặc biệt là người có tuổi. Bệnh nhân phải được cung cấp đủ nước và giám sát chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị phối hợp và định kỳ sau đó.

Sử dụng đồng thời các chất đối kháng thụ thể angiotensin II và NSAID, bao gồm các chất ức chế cyclooxygenase 2 có thể gây ra suy thận thêm trong các bệnh nhân đã suy thận từ trước. Những thay đổi chức năng thận có thể phục hồi khi ngưng điều trị.

Sử dụng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, các chất chống rối loạn tâm thần, baclofen, amifostin sẽ gây ra hạ huyết áp hoặc tăng rủi ro hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazid

Nếu cho đồng thời các thuốc sau đây có thể gây ra tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng khả năng hạ huyết áp động mạch chủ: *alcohol, barbiturat, narcotic hoặc thuốc chống trầm cảm.*

Các thuốc chống đái tháo (uống và insulin): Điều trị với thiazid có thể cản trở sự dung nạp glucose. Có thể phải điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường. Dùng metformin phải thận trọng do rủi ro nhiễm acid lactic, hạn chế chức năng thận liên quan đến HCT.

Các thuốc chống cao huyết áp khác: Tác dụng hiệp đồng.

Colasur-Denk 50/12.5

Cholestyramin và nhựa colestipol: Sự hấp thu HCT (hydrochlorothiazid) bị suy giảm khi có nhựa trao đổi ion. Liều đơn lẻ của cholestyramin hoặc của nhựa colestipol liên kết với HCT và làm giảm sự hấp thu từ đường dạ dày ruột đến 85% và 43% theo thứ tự.

Corticosteroid, ACTH: Làm giảm mạnh chất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.

Các amin làm tăng áp lực máu (Adrenalin): Sự đáp ứng có khả năng bị giảm với các amin làm tăng áp lực máu nhưng không đủ để ngăn việc sử dụng chúng.

Các thuốc dẫn cơ không khư cực (tubocurin): Sự đáp ứng có khả năng tăng lên đối với các thuốc dẫn cơ.

Lithi: Các thuốc lợi tiểu làm giảm thanh thải lithi của thận và do đó làm tăng đáng kể rủi ro độc tính của lithi. Không khuyến sử dụng đồng thời.

Các thuốc điều trị bệnh gút (probenecid, sulfipyrazon và allopurinol): Điều chỉnh liều các thuốc bài tiết acid uric niệu có thể cần thiết vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric trong huyết tương. Có thể cần thiết tăng liều probenecid hoặc sulfipyrazon. Sử dụng đồng thời thiazid có thể làm tăng các phản ứng quá mẫn đối với allopurinol.

Các thuốc chống bài tiết cholin (atropin, biperiden): Tinh nhu động dạ dày ruột và tốc độ làm trống dạ dày bị giảm làm tăng tính sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu thiazid.

Các thuốc kim hãm tế bào (cyclophosphamid, methotrexat): Thiazid có thể làm giảm sự bài tiết các thuốc kim hãm tế bào qua thận và do đó làm tăng tác dụng kim hãm tủy xương.

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

Methyl dopa: Có các báo cáo riêng biệt về thiếu máu tan huyết xảy ra khi dùng đồng thời hydrochlorothiazid và methyl dopa.

Ciclosporin: Điều trị phối hợp với ciclosporin có thể làm tăng rủi ro tăng acid uric huyết và các biến chứng kiểu bệnh gút.

Digitalis glycosid: Giảm kali huyết gây ra bởi thiazid hoặc giảm magnesi huyết có thể tạo nên một sự bất đầu chứng loạn nhịp tim do digitalis.

Các dược phẩm bị ảnh hưởng bởi sự dao động của kali trong huyết tương:

Giám sát định kỳ nồng độ kali trong huyết tương và điệm tâm đồ khi dùng losartan/hydrochlorothiazid với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự dao động của kali trong huyết tương (digitalis glycosid và thuốc chống loạn nhịp tim) và tiếp theo với xoắn đỉnh (mạch nhanh tâm thất) do các dược phẩm (một số thuốc chống loạn nhịp), giảm kali huyết một yếu tố gây xoắn đỉnh (mạch nhanh tâm thất):

- Loại thuốc chống loạn nhịp Ia: quinidin, hydroquinidin, disopyramid
- Loại thuốc chống loạn nhịp III: amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid
- Một số thuốc chống rối loạn tâm thần: thioridazin, clopromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, amisulpirid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol.
- Các thuốc khác: bepridil, cisaprid, diphepanil, erythromycin, tiêm tĩnh mạch, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin tiêm tĩnh mạch.

Muối calci: Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ calci trong huyết tương do bài tiết giảm. Nếu phải kê đơn các thuốc bổ sung calci thì phải giám sát nồng độ calci trong huyết tương và liều calci phải điều chỉnh tùy theo đó.

Các dược phẩm/các tương tác phép thử phòng thí nghiệm:

Vì tác dụng của chúng lên sự chuyển hóa calci, thiazid có thể ngăn cản các phép thử chức năng tuyến cận giáp.

Carbamazepin: Rủi ro gây triệu chứng giảm natri huyết. Đòi hỏi giám sát lâm sàng và sinh học.

Những môi trường tương phản chứa iod:

Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, sẽ có nguy cơ suy thận cấp, đặc biệt với liều cao của sản phẩm chứa iod. Trước khi sử dụng bệnh nhân phải được bù nước.

Amphotericin B (parenteral), corticoid, ACTH hoặc các chất nhuận tràng kích thích: Hydrochlorothiazid có thể tăng cường mất cân bằng chất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

CoLosar-Denk 50/12,5

CoLosar-Denk 50/12,5 được chống chỉ định trong khi có thai.

Dữ liệu dịch tễ học liên quan đến nguy cơ quái thai liên quan đến các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE) trong 3 tháng đầu của thai kỳ chưa kết luận được. Tuy vậy, không thể loại trừ sự tăng nhẹ nguy cơ. Chứng nào chưa có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát liên quan đến nguy cơ của các chất đối kháng thụ thể angiotensin II thì những nguy cơ tương tự của loại thuốc này không thể loại trừ. Những bệnh nhân có kế hoạch có thai phải thay đổi sử dụng các thuốc chống cao huyết áp khác đã thiết lập được hồ sơ an toàn trong khi có thai. Nếu chẩn đoán đã có thai thì phải ngừng sử dụng losartan ngay và nếu chỉ định thì bắt đầu dùng thuốc điều trị thay thế.

Phơi nhiễm losartan trong 3 tháng thai kỳ thứ hai và thứ ba sẽ gây độc tính cho bào thai (chức năng thận suy giảm, ít nước ối, chậm phát triển xương sọ) và độc với hải nhi (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Nếu phơi nhiễm losartan trong 6 tháng cuối của thai kỳ thì được khuyến kiểm tra siêu âm chức năng thận, và hộp sọ.

Những hải nhi có mẹ dùng losartan trong khi có thai cần phải được giám sát hạ huyết áp.

Chỉ có ít kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazid trong khi có thai, đặc biệt là trong 3 tháng đầu. Kết quả khảo sát trên sinh vật là không đủ.

Hydrochlorothiazid đi qua nhau thai. Vì tác dụng dược lý của hydrochlorothiazid, nếu sử dụng trong 3 tháng thai kỳ thứ 2 và thứ 3 nó có thể phá vỡ sự truyền máu cho phôi qua nhau và gây ra cho bào thai và hải nhi bệnh vàng da, mất cân bằng chất điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không được dùng khi có phù thai nghén, tăng huyết áp thai nghén, hoặc tiền sản giật do nguy cơ thể tích huyết tương bị giảm và giảm truyền máu cho nhau mà không có tác dụng có lợi cho điều trị bệnh. Hydrochlorothiazid chỉ được dùng cho phụ nữ có thai bị cao huyết áp trong ít trường hợp không có khả năng điều trị khác.

Phụ nữ cho con bú

Vì không có thông tin về sử dụng phối hợp losartan và hydrochlorothiazid trong khi cho con bú, nên không được khuyến sử dụng và chọn thuốc điều trị khác đã thiết lập được hồ sơ an toàn khi cho con bú.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy: Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và thao tác máy được thực hiện. Tuy vậy, khi lái xe hoặc thao tác máy cần phải lưu ý rằng hoa mắt, chóng mặt, hoặc mệt mỏi có thể xảy ra khi dùng thuốc chống cao huyết áp, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị, hoặc khi tăng liều.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Những phản ứng không mong muốn nêu ra sau đây được phân loại theo tần số:

- Rất thường gặp ($\geq 1/10$);
- Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$);
- Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$);
- Hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1000$);
- Rất hiếm gặp ($< 1/10,000$) và
- Không biết (không thể đánh giá được dựa trên cơ sở dữ liệu đã có).

Trong các nghiên cứu lâm sàng với losartan kali và hydrochlorothiazid không quan sát được phản ứng không mong muốn nào của thuốc phối hợp này. Những phản ứng không mong muốn xảy ra hình như chỉ tập trung vào những phản ứng trước đây đã quan sát được với losartan kali và/hoặc hydrochlorothiazid.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát đối với cao huyết áp cơ bản, chỉ có phản ứng hoa mắt, chóng mặt được báo cáo xảy ra 1% hoặc hơn trong nhóm losartan/hydrochlorothiazid và nhiều hơn so với nhóm dùng thuốc vờ.

Ngoài ra, những phản ứng sau đây được báo cáo sau khi sản phẩm được đưa vào thị trường:

Rối loạn gan mật

Hiếm gặp: viêm gan, tăng ALT.

Hệ huyết học:

Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu, giảm kali huyết.

Colosar-Denk 50/12,5

Những phản ứng không mong muốn sau đây được quan sát thấy với một trong các thành phần riêng rẽ và có thể là các phản ứng tiềm năng khi dùng losartan/hydrochlorothiazid.

Losartan

Rối loạn tim

Ít gặp: Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, đau xương ức, đau thắt ngực, chẹn tâm nhĩ thất (AV) độ 2, tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, trớ ngực, loạn nhịp tim (rung tâm nhĩ, nhịp tim chậm xoang, nhịp tim nhanh, nhịp nhanh tâm thất, rung tâm thất).

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết

Thường gặp: Giảm kali huyết, giảm nhẹ thể tích huyết cầu và haemoglobin.

Ít gặp: Thiếu máu, ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, vết bầm máu, tan máu. Tăng nhẹ urê và nồng độ creatinin trong huyết tương.

Rối loạn hệ thống thần kinh

Thường gặp: Đau đầu, chóng mặt, hoa mắt

Ít gặp: Tỉnh nóng này, cảm giác khác thường, bệnh thần kinh ngoại biên, đau nửa đầu, ngứa

Rối loạn mắt

Ít gặp: Nhìn mờ, nhức/rát mắt, viêm kết mạc, giảm thị lực cấp

Rối loạn tai và mê đạo

Ít gặp: chóng mặt, ù tai

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Thường gặp: ho, nhiễm trùng đường hô hấp trên, xung huyết mũi, viêm xoang, rối loạn xoang

Ít gặp: Khó chịu trong hầu, viêm họng, viêm thanh quản, khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, xung huyết đường hô hấp.

Rối loạn dạ dày ruột

Thường gặp: Đau bụng, buồn nôn, ỉa chảy, khó tiêu

Ít gặp: Táo bón, nhức răng, khô miệng, đầy hơi, viêm dạ dày, nôn

Rối loạn thận và tiểu tiện

Ít gặp: Tiểu đêm, tiểu tiện nhiều lần, viêm đường tiểu

Rối loạn da, tổ chức dưới da

Ít gặp: Rụng tóc, viêm da, khô da, ban đỏ, ứng đỏ, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, da nổi mụn, mảy đay, ra mồ hôi.

Rối loạn cơ xương, và tổ chức liên kết

Thường gặp: Co cơ, đau lưng, đau chân, đau cơ

Ít gặp: Đau cánh tay, sưng khớp, đau đầu gối, đau cơ xương, Đau bả vai, đau khớp, cứng khớp, viêm khớp, lao khớp xương, đau sợi cơ, nhược cơ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: Chán ăn, bệnh gút

Rối loạn mạch

Ít gặp: Viêm mạch

Rối loạn toàn thân và bệnh tại chỗ dùng thuốc

Thường gặp: Suy nhược, mệt mỏi, đau ngực

Ít gặp: Phù mắt, sốt

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Hiếm gặp: Phản ứng quá mẫn, phù mạch, mảy đay

Rối loạn gan mật

Rất hiếm gặp: Tăng men gan và bilirubin.

Không biết: Chức năng gan bất thường

Rối loạn hệ thống sinh sản và ngực

Ít gặp: Giảm ham muốn, liệt dương

Rối loạn tâm thần:

Thường gặp: Mất ngủ

CoLosar-Denk 50/12.5

Ít gặp: Lo lắng, rối loạn lo âu/hoảng loạn, lú lẫn, phiền muộn, mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ, ngái ngủ, suy giảm trí nhớ.

Hydrochlorothiazid

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Ít gặp: Giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết miễn dịch, giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ thống thần kinh

Thường gặp: Đau đầu

Rối loạn mắt

Ít gặp: Nhìn mờ nhất thời, nhìn thấy màu vàng

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Ít gặp: Suy đường hô hấp bao gồm viêm phổi, phù phổi

Rối loạn dạ dày ruột

Ít gặp: Viêm tuyến nước bọt, co giật, kích ứng dạ dày, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón

Rối loạn thận và đường niệu

Ít gặp: Glucose niệu, viêm thận ruột, thận hoạt động khác thường, suy thận

Rối loạn da và tổ chức dưới da

Ít gặp: Nhạy cảm với ánh sáng, mày đay, hoại tử biểu bì do độc

Rối loạn cơ xương và tổ chức liên kết

Ít gặp: Chuột rút cơ

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: Chán ăn, đường huyết tăng, tăng acid uric huyết, giảm kali huyết, giảm natri huyết

Rối loạn mạch

Ít gặp: Viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch da)

Rối loạn toàn thân và bệnh tại chỗ dùng thuốc

Ít gặp: Sốt, hoa mắt, chóng mặt

Rối loạn hệ miễn dịch

Hiếm gặp: Các phản ứng quá mẫn

Rối loạn gan mật

Ít gặp: Bệnh vàng da (ứ mật trong gan), viêm tuyến tụy

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: Mất ngủ

Thông báo cho Bác sỹ của bạn bất kỳ tác dụng không mong muốn nào xảy ra liên quan tới việc dùng thuốc.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

CoLosar-Denk 50/12.5 có thể dùng cùng các thuốc chống cao huyết áp khác.

Khi dùng, nuốt viên thuốc với một cốc nước. Có thể dùng cùng hoặc không cùng thực phẩm.

Cao huyết áp

Losartan/hydrochlorothiazid không thích hợp để sử dụng khi bắt đầu điều trị, nhưng sử dụng để điều trị cho những bệnh nhân khi đã dùng losartan hoặc hydrochlorothiazid riêng rẽ mà không kiểm soát được huyết áp. Người ta khuyến cáo định liều theo các thành phần riêng rẽ (losartan và hydrochlorothiazid). Nơi nào thích hợp với lâm sàng thì thay đổi trực tiếp từ điều trị đơn sang phối hợp cố định đối với các bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát được thỏa đáng.

Liều duy trì thông thường là một viên CoLosar-Denk 50/12.5 (50 mg losartan và 12,5 hydrochlorothiazid), một lần trong ngày.

Đối với những bệnh nhân không đáp ứng tốt thì có thể nâng liều lên 2 viên/ lần/ngày (100 mg losartan và 25 mg hydrochlorothiazid).

Nói chung, tác dụng làm giảm huyết áp được duy trì trong 3 đến 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Dùng cho bệnh nhân suy thận và thẩm tích máu: