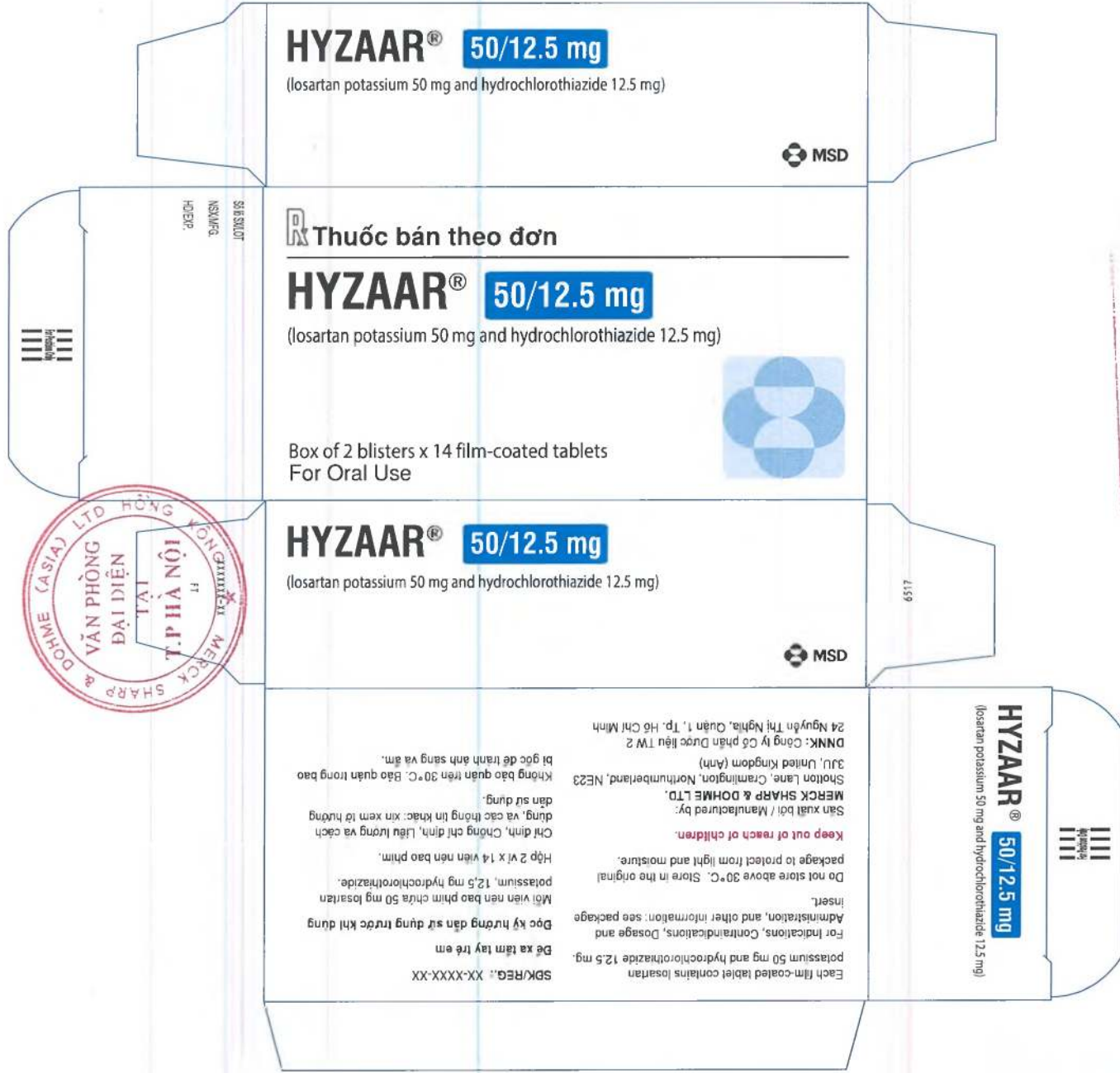


BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 19/09/17



BSJ NN 25946 17/9/17

14/9/17

17/9/17

HYZAAR®
Tablet
(losartan potassium 50mg
hydrochlorothiazide 12.5mg)



HYZAAR®
Tablet
(losartan potassium 50mg
hydrochlorothiazide 12,5mg)
 MSD

HYZAAR®
Tablet
(losartan potassium 50mg
hydrochlorothiazide 12.5mg)
 MSD

HYZAAR®
Tablet
(losartan potassium 50mg
hydrochlorothiazide 12.5mg)
 MSD

HYZAAR®
Tablet
(losartan potassium 50mg
hydrochlorothiazide 12.5mg)
 MSD

Manufactured/Packed by:
Merck Sharp & Dohme Ltd.



2075

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN



MK0954A-VNM-2016-014299

S-WPC-MK0954A-T-092013

THÔNG TIN SẢN PHẨM

HYZAAR®

(losartan kali và hydrochlorothiazide)

Viên nén bao phim

Thuốc bán theo đơn.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

Hoạt chất

Mỗi viên nén HYZAAR 50/12,5 mg chứa hoạt chất chính là 50 mg losartan kali và 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Tá dược

Mỗi viên nén HYZAAR 50/12,5 mg chứa các tá dược sau: cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, tinh bột biến tính, magiê stearat, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, titan dioxit, chất hồ nhôm vàng quinoline và carnauba wax.

Mỗi viên HYZAAR 50/12,5 mg còn chứa 4,24 mg (0,108 mEq) kali.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

HYZAAR® (losartan kali và hydrochlorothiazide) là chế phẩm đầu tiên phối hợp một chất đối kháng thụ thể của angiotensin II (týp AT₁) với một thuốc lợi niệu.

Losartan-Hydrochlorothiazide

Handwritten signature

Các thành phần của HYZAAR đã chứng tỏ có tác dụng cộng thêm trong hạ huyết áp, làm giảm huyết áp tốt hơn từng thành phần riêng rẽ. 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 niệu, hydrochlorothiazide làm tăng hoạt tính renin huyết tương, làm tăng sự tiết aldosterone, giảm kali huyết thanh, và tăng mức angiotensin II. Sử dụng losartan sẽ ngăn chặn tất cả các tác dụng sinh lý của angiotensin II và thông qua ức chế aldosterone có thể có xu hướng mất kali liên quan đến thuốc lợi niệu.

Losartan được chứng minh có tác dụng bài tiết axit uric niệu ở mức nhẹ và thoáng qua. Hydrochlorothiazide được chứng minh có gây tăng chút ít axit uric; sự kết hợp giữa losartan và hydrochlorothiazide có xu hướng làm giảm chứng tăng axit uric huyết do tác dụng của thuốc lợi niệu này.

Sử dụng kết hợp losartan và hydrochlorothiazide làm tăng hiệu lực chống tăng huyết áp.

Tác dụng chống tăng huyết áp của HYZAAR được duy trì trong thời gian 24 giờ. Trong các nghiên cứu lâm sàng kéo dài ít nhất một năm, hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp được đảm bảo duy trì với trị liệu liên tục. Mặc dù làm giảm đáng kể huyết áp, việc sử dụng HYZAAR không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng đối với nhịp tim. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sau 12 tuần điều trị với losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg, huyết áp tâm trương đáy giảm xuống trung bình tới 13,2 mmHg.

HYZAAR có hiệu quả giảm huyết áp ở cả nam giới và phụ nữ, người da đen và các chủng tộc khác và cả ở nhóm người trẻ (< 65 tuổi) và cao tuổi (≥ 65 tuổi), và có hiệu quả ở tất cả các mức độ cao huyết áp.

Losartan

Losartan là một chất ức chế thụ thể angiotensin II (típ AT_1) dùng đường uống. Angiotensin II liên kết với thụ thể AT_1 thấy ở nhiều mô (ví dụ như cơ trơn mạch, tuyến thượng thận, thận và tim) và thúc đẩy nhiều hoạt động sinh học quan trọng, bao gồm co mạch và tiết aldosterone. Angiotensin II cũng kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn. Trên cơ sở sự gắn kết và các thử nghiệm sinh học được lý, angiotensin II liên kết chọn lọc với thụ thể AT_1 . Trong *in vitro* và *in vivo*, cả losartan và chất chuyển hóa axit carboxylic có hoạt tính được lý của nó (E-3174) đều chặn tất cả các hoạt động sinh lý có liên quan của angiotensin II, bất kể nguồn và gốc tổng hợp.

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. Tăng hoạt tính renin trong huyết tương dẫn đến tăng angiotensin II trong huyết tương. Ngay cả với những hiện tượng này, thì hoạt tính chống tăng huyết áp và kiểm chế nồng độ aldosterone huyết tương vẫn được duy trì, cho thấy khả năng chặn có hiệu quả đối với thụ thể angiotensin II.

Losartan gắn kết có chọn lọc với thụ thể AT_1 và không gắn kết hay chặn các thụ thể hormone khác hoặc kênh trao đổi ion khác có vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch. Hơn thế nữa,

NAS

losartan không làm ức chế ACE (kininase II) – enzyme làm thoái hóa bradykinin. Vì vậy, những tác động không liên quan trực tiếp đến việc chặn thụ thể AT₁ ví dụ như tiềm lực tác động qua trung gian bradykinin hoặc sinh phù nề (losartan 1,7%, placebo 1,9%) thì không liên quan đến losartan.

Losartan đã được chứng minh có tác dụng ngăn chặn các đáp ứng đối với angiotensin I và angiotensin II mà không ảnh hưởng đến đáp ứng bradykinin, đây là một phát hiện thống nhất với cơ chế hoạt động đặc trưng của losartan. Trái lại, các chất ức chế men chuyển ACE đã được chứng minh có tác dụng ngăn chặn các đáp ứng đối với angiotensin I và tăng cường đáp ứng đối với bradykinin mà không làm thay đổi đáp ứng với angiotensin II, là dấu hiệu phân biệt được lực học giữa losartan và các chất ức chế men chuyển ACE.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp không bị đái tháo đường có protein-niệu, việc sử dụng losartan kali làm giảm đáng kể protein-niệu, phân suất bài tiết albumin và IgG. Losartan duy trì tốc độ lọc cầu thận và giảm phân suất lọc. Nhìn chung, losartan gây giảm axit uric huyết thanh (thường < 0,4 mg/dL) duy trì lâu dài trong các trị liệu mạn tính.

Losartan không tác dụng lên phản xạ tự động và không có tác dụng lên norepinephrine huyết tương.

Ở những bệnh nhân bị suy chức năng tâm thất trái, liều 25 mg và 50 mg losartan có tác động tích cực trên huyết động và thần kinh thể dịch đặc trưng bởi sự tăng chỉ số tim và giảm áp suất mao mạch phổi bít, sức cản mạch hệ thống, áp suất động mạch hệ thống trung bình và nhịp tim, giảm mức aldosterone và norepinephrine tuần hoàn. Tai biến hạ huyết áp là phụ thuộc liều sử dụng ở những bệnh nhân bị suy tim này.

Sử dụng losartan 50 - 100 mg ngày một lần có tác dụng hạ huyết áp cao hơn đáng kể so với captopril 50 - 100 mg dùng ngày một lần. Tác dụng hạ huyết áp của losartan 50 mg tương tự như của enalapril 20 mg dùng ngày một lần. Tác dụng hạ huyết áp của losartan 50 - 100 mg dùng ngày một lần tương đương với atenolol 50 - 100 mg dùng ngày một lần. Tác dụng của losartan 50 - 100 mg dùng ngày một lần cũng tương đương với felodipine 5 - 10 mg phóng thích kéo dài khi sử dụng trên bệnh nhân tăng huyết áp cao tuổi (≥ 65 tuổi) sau 12 tuần điều trị.

Losartan có hiệu quả như nhau trên bệnh nhân tăng huyết áp nam, nữ và ở người trẻ (< 65 tuổi) cũng như người già (≥ 65 tuổi). Mặc dù losartan có tác dụng hạ huyết áp với tất cả bệnh nhân các chủng tộc, nhưng giống như các thuốc khác có tác dụng lên hệ thống rennin-angiotensin, những bệnh nhân tăng huyết áp là người da đen có đáp ứng trung bình đối với trị liệu đơn losartan thấp hơn so với bệnh nhân chủng tộc khác.

Nghiên cứu LIFE

Nghiên cứu đánh giá giảm các tiêu chí trên tăng huyết áp khi can thiệp bằng losartan (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension - LIFE) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù ba, có so sánh với nhóm chứng được tiến hành trên 9.193 người bệnh tăng huyết áp, tuổi từ 55

đến 80 có bằng chứng phì đại thất trái trên điện tâm đồ. Bệnh nhân được dùng ngẫu nhiên losartan 50 mg hoặc atenolol 50 mg mỗi ngày một lần. Nếu không đạt được huyết áp mục tiêu ($< 140/90$ mmHg), thì trước hết thêm hydrochlorothiazide (12,5 mg) và khi cần thì tăng liều losartan hoặc atenolol lên 100 mg, uống mỗi ngày một lần. Khi cần, có thể dùng thêm các thuốc hạ huyết áp khác để đạt mức huyết áp mong muốn, ngoại trừ thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng angiotensin II hoặc chẹn beta

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

Tiêu chí chính phối hợp tỷ lệ mắc và tử vong do tim mạch được đánh giá bằng sự giảm tỷ lệ phối hợp các biến cố tử vong do tim mạch, đột quy và nhồi máu cơ tim. Huyết áp giảm đáng kể đến mức tương đương ở cả hai nhóm điều trị. Điều trị với losartan làm giảm 13,0% nguy cơ ($p=0,021$, 95% khoảng tin cậy 0,77-0,98) so với người bệnh dùng atenolol trên những người bệnh đạt được tiêu chí chính. Điều này chủ yếu là do giảm tỷ lệ đột quy. Điều trị với losartan làm giảm đến 25% nguy cơ đột quy so với atenolol ($p=0,001$, 95% khoảng tin cậy 0,63-0,89). Tỷ lệ tử vong do tim mạch và nhồi máu cơ tim không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm điều trị.

Hydrochlorothiazide

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của nhóm thiazide còn chưa được biết. Thiazide thường không có tác dụng đến huyết áp bình thường.

Hydrochlorothiazide là một thuốc lợi niệu và hạ huyết áp. Có tác dụng trên cơ chế tái hấp thu điện giải ở ống lượn xa. Hydrochlorothiazide làm tăng bài tiết natri và chloride ở mức xấp xỉ tương đương nhau. Tiểu ra natri có thể kèm theo hiện tượng mất kali và bicarbonate.

Sau khi dùng đường uống, các thuốc lợi niệu bắt đầu có tác dụng sau 2 giờ, đạt đỉnh sau khoảng 4 giờ và kéo dài trong khoảng 6 - 12 giờ.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Losartan

Sau khi dùng đường uống, losartan được hấp thu tốt và trải qua giai đoạn chuyển hóa lần đầu tạo thành chất chuyển hóa axit carboxylic có hoạt tính và các chất chuyển hóa không có hoạt tính khác. Sinh khả dụng toàn thân của losartan xấp xỉ 33%. Nồng độ đỉnh trung bình đạt được sau 1 giờ (losartan) và 3 - 4 giờ (chất chuyển hóa hoạt tính). Không có tác dụng đáng kể nào về mặt lâm sàng đối với các dữ liệu về nồng độ trong huyết tương của losartan khi thuốc này được sử dụng cùng một bữa ăn chuẩn.

Hydrochlorothiazide

Sau khi uống, hydrochlorothiazide hấp thu tương đối nhanh. Mức độ hấp thu là khoảng 65 - 75% liều sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở bệnh nhân suy tim.

Phân bố

Losartan

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

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide đi qua nhau thai nhưng không qua màng máu não, và được tiết vào sữa mẹ.

Chuyển hóa

Losartan

Khoảng 14% liều losartan dùng đường truyền tĩnh mạch hoặc uống được chuyển đổi thành chất chuyển hóa hoạt tính. Sau khi dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch losartan kali có chất đánh dấu ^{14}C , hoạt tính phóng xạ trong huyết tương tuần hoàn được quy là do losartan và chất chuyển hóa hoạt tính của nó. Sự chuyển đổi tối thiểu losartan thành chất chuyển hóa hoạt tính được thấy ở khoảng 1% cá thể nghiên cứu.

Ngoài chất chuyển hóa có hoạt tính, còn hình thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính, bao gồm hai chất chuyển hóa chủ yếu được hình thành bởi sự hydroxyl hóa của chuỗi cạnh butyl và một chất chuyển hóa nhỏ là một glucuronide N-2 tetrazole.

Thải trừ

Losartan

Độ thanh thải huyết tương của losartan vào khoảng 600 mL/phút và chất chuyển hóa hoạt tính của nó là 50 mL/phút. Độ thanh thải ở thận của losartan khoảng 74 mL/phút và chất chuyển hóa hoạt tính của nó là 26 mL/phút. Khi sử dụng losartan đường uống, khoảng 4% liều được tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi, và khoảng 6% liều được tiết qua nước tiểu ở dạng chất chuyển hóa hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hóa hoạt tính của nó tuyến tính với losartan kali uống ở liều từ ít hơn cho đến 200 mg.

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

Cả bài tiết ở mật và ở thận đều đóng góp vào quá trình đào thải losartan và các chất chuyển hóa của nó. Sau khi dùng liều uống losartan có chất đánh dấu ^{14}C ở người, khoảng 35% hoạt tính phóng xạ được thu nhận nguyên vẹn ở nước tiểu và 58% ở phân.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide không được chuyển hóa mà thải trừ nhanh chóng ở thận. Khi mức huyết tương kéo dài trong tối thiểu 24 giờ, thời gian bán hủy trong huyết tương đã được quan sát nằm

NAS

trong khoảng từ 5,6 - 14,8 giờ. Ít nhất 61% liều uống được thải trừ ở dạng không thay đổi trong vòng 24 giờ.

Đặc tính trên bệnh nhân

Losartan-Hydrochlorothiazide

Nồng độ trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính, cũng như độ hấp thu hydrochlorothiazide ở bệnh nhân tăng huyết áp lớn tuổi không có khác biệt đáng kể so với bệnh nhân trẻ tuổi.

Losartan

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

Cả losartan và chất chuyển hóa hoạt tính của nó đều không thể loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

HYZAAR dùng để điều trị tăng huyết áp ở người bệnh thích hợp với cách điều trị phối hợp này.

Giảm nguy cơ mắc bệnh về tim mạch và tử vong do tim mạch ở người bệnh tăng huyết áp bị phì đại tâm thất trái

HYZAAR là phối hợp giữa losartan (COZAAR) và hydrochlorothiazide. Ở những người bệnh tăng huyết áp và phì đại tâm thất trái, losartan thường được phối hợp với hydrochlorothiazide, làm giảm nguy cơ mắc các bệnh về tim mạch và tử vong do các bệnh này như tỷ lệ chung về tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim ở những người bệnh tăng huyết áp bị phì đại tâm thất trái (Xin đọc thêm phần CHỮNG TỌC).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Có thể uống HYZAAR cùng các thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Có thể uống HYZAAR cùng hoặc không cùng thức ăn.

Bệnh tăng huyết áp

Liều khởi đầu và duy trì thông thường là uống mỗi ngày một lần, mỗi lần một viên HYZAAR 50/12,5 mg (losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg). Đối với những người bệnh không đáp ứng đủ với HYZAAR 50/12,5 mg, có thể tăng liều lên losartan 100 mg và hydrochlorothiazide 25 mg mỗi ngày uống một lần, hoặc mỗi ngày uống một lần, mỗi lần 2 viên HYZAAR 50/12,5 mg. Liều tối đa là losartan 100 mg và hydrochlorothiazide 25 mg mỗi ngày uống một lần, hoặc mỗi ngày uống một lần, mỗi lần 2 viên HYZAAR 50/12,5 mg. Nhìn chung, tác dụng điều trị tăng huyết áp đạt được trong vòng ba tuần đầu điều trị.

HYZAAR không nên sử dụng cho những người bệnh mất thể tích dịch tuần hoàn (ví dụ những người điều trị bằng thuốc lợi niệu liều cao).

HYZAAR không được khuyến nghị sử dụng cho những người bệnh bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine ≤ 30 mL/phút) hoặc những người bệnh bị suy gan.

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu HYZAAR 50/12,5 mg cho người bệnh cao tuổi. Không nên sử dụng losartan 100 mg and hydrochlorothiazide 25 mg là liều khởi đầu cho nhóm người bệnh này.

Giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch và tử vong do tim mạch ở người bệnh tăng huyết áp bị phì đại tâm thất trái

Liều khởi đầu thông thường là 50 mg losartan, mỗi ngày uống một lần. Nếu không đạt được mức huyết áp mục tiêu với liều losartan 50 mg, thì có thể điều chỉnh liều bằng cách sử dụng phối hợp losartan với hydrochlorothiazide liều thấp (12,5 mg) và nếu cần thiết có thể tăng liều lên mức losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg, mỗi ngày uống một lần. HYZAAR 50/12,5 mg và losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 25 mg là các công thức phù hợp ở những người bệnh cần sử dụng losartan phối hợp với hydrochlorothiazide.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với losartan, các dẫn chất sulphonamide (như hydrochlorothiazide) hoặc với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm này
- Hạ kali máu hoặc tăng calci máu kháng trị
- Suy gan nặng; ứ mật và các rối loạn tắc nghẽn đường mật
- Hạ natri máu khó kiểm soát
- Tăng uric máu có triệu chứng/bệnh gout
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (xem THẬN TRỌNG)
- Suy thận nặng (mức lọc cầu thận <30 ml/phút)
- Vô niệu
- Chống chỉ định dùng HYZAAR đồng thời với các thuốc có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60$ ml/phút/1,73 m²) (xem TƯƠNG TÁC THUỐC và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

THẬN TRỌNG

Losartan

Phù mạch

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch (sưng mắt, môi, họng, và/hoặc lưỡi) nên được theo dõi chặt chẽ (xem TÁC DỤNG NGOẠI Ý).

Hạ huyết áp và 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 liệu pháp lợi niệu 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 HYZAAR (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

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 kiểm soát chặt chẽ nồng độ kali trong huyết tương và độ thanh thải creatinine, đặc biệt là các bệnh nhân bị suy tim và có độ thanh thải creatinine từ 30-50 ml/phút.

Không dùng đồng thời các thuốc lợi niệu giữ kali, thuốc bổ sung kali và các chất thay thế muối có chứa kali với losartan/hydrochlorothiazide (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

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 HYZAAR 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 HYZAAR ở bệnh nhân suy gan nặng. (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Suy giảm chức năng thận

Do hậu quả ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, đã có báo cáo về những thay đổi chức năng thận, bao gồm suy thận (đặc biệt là ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, 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-aldosterone, 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 (Renal transplantation)

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

Cường aldosterone nguyên phát

Bệnh nhân bị cường aldosterone 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 HYZAAR cho các bệnh nhân này.

Bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não

Như với bất kỳ tác nhân làm hạ huyết áp, hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân bị thiếu máu tim mạch 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 hẹp, 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 angiotensin, losartan và các chất đối kháng angiotensin khác dường như ít hiệu quả trong việc giảm huyết áp ở người da đen hơn ở người không phải da đen, có thể vì mức renin thấp thường phổ biến hơn trong dân số da đen bị tăng huyết áp.

Phụ nữ có thai

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

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

Đã có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các chất ức chế ACE, các chất chặn 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, việc ức chế kép hệ RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các chất ức chế ACE, các chất chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo (xem TƯƠNG TÁC THUỐC và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Nếu liệu pháp phong tỏa kép được xem là thực sự cần thiết, liệu pháp này chỉ được tiến hành dưới sự giám sát chuyên môn và phải kiểm tra chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời các chất ức chế ACE với các chất chặn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường.

Hydrochlorothiazide

Hạ huyết áp và mất cân bằng dịch/điện giải

Như với mọi thuốc trị tăng huyết áp, có thể gặp hạ huyết áp triệu chứng ở một số người bệnh. Cần quan sát ở người bệnh những dấu hiệu lâm sàng về mất cân bằng dịch hoặc điện giải như giảm thể tích, giảm natri máu, giảm clo máu nhiễm kiềm, giảm magesi máu hoặc giảm kali máu có thể xảy ra trong khi bị tiêu chảy hoặc nôn xảy đi xảy lại. Cần xét nghiệm điện giải trong huyết thanh thường kỳ với những khoảng cách thời gian thích hợp với những người bệnh này. Hạ natri máu do pha loãng có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị phù trong thời tiết nóng.

W42

Tác dụng trên chuyển hóa và nội tiết

Dùng thiazide 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 (xem TƯƠNG TÁC THUỐC). Đái tháo đường tiềm ẩn có thể bộc lộ trong quá trình điều trị với thiazide.

Thiazide có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và gây tăng calci huyết thanh nhẹ và gián đoạn. Tăng calci-máu rõ rệt có thể là hậu quả của tăng năng tuyến cận giáp trạng thể ẩn. Cần ngừng dùng thiazide trước khi tiến hành các thử nghiệm về chức năng tuyến cận giáp.

Dùng thuốc lợi niệu thiazide có thể làm tăng cholesterol và triglyceride.

Thiazide có thể làm tăng acid uric máu và/ hoặc gây bệnh gút ở một số người. Vì losartan làm giảm acid uric máu nên phối hợp losartan với hydrochlorothiazide sẽ làm giảm sự tăng acid uric gây nên do thuốc lợi niệu này.

Suy gan

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

Chống chỉ định dùng HYZAAR ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Những thận trọng khác

Ở người dùng thiazide, có gặp những phản ứng quá mẫn dù có hoặc không có tiền sử về dị ứng hoặc hen phế quản. Có gặp cơn kịch phát hoặc hoạt hóa lupus ban đỏ hệ thống sau khi dùng thiazide.

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Các bệnh nhân với các bệnh lý di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzyme Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Phụ nữ có thai

Các thuốc tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin có thể gây ra tổn thương và chết thai đang phát triển. Khi phát hiện có thai, phải ngừng HYZAAR càng sớm càng tốt.

Mặc dù chưa có kinh nghiệm về sử dụng HYZAAR ở người mang thai, nhưng các nghiên cứu trên động vật với losartan kali đã chứng minh thuốc gây tổn hại cho thai và động vật sơ sinh, có khi tử vong, cơ chế được coi như thông qua tác động trên hệ renin-angiotensin. Ở người, sự bài tiết qua thận của thai phụ thuộc vào sự phát triển của hệ renin-angiotensin được bắt đầu từ quý hai của thai kỳ; như vậy, nguy cơ với thai sẽ tăng, nếu mẹ dùng HYZAAR trong quý hai và quý ba của thai kỳ.

Việc sử dụng các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai, làm tăng bệnh tật và tử vong ở thai và trẻ sơ sinh. Kết quả thiếu ối có thể liên quan với giảm sản phôi và biến dạng bộ xương ở thai. Các tác dụng phụ có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh bao gồm giảm sản xương sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện có thai, phải ngừng HYZAAR càng sớm càng tốt.

Những kết quả có hại trên thường liên quan với việc sử dụng những thuốc này trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học khảo sát các bất thường ở thai sau khi phơi nhiễm thuốc chống tăng huyết áp sử dụng trong ba tháng đầu của thai kỳ đã không phân biệt các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin với các thuốc chống tăng huyết áp khác. Việc xử trí thích hợp tăng huyết áp ở người mẹ trong khi mang thai là điều quan trọng để tối ưu hóa kết quả cho cả mẹ và thai.

Trong trường hợp đặc biệt khi không có phương pháp điều trị thay thế nào thích hợp cho việc trị liệu bằng thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin đối với một bệnh nhân riêng biệt, phải báo cho người mẹ biết về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai. Cần thực hiện kiểm tra siêu âm hàng loạt để đánh giá môi trường trong màng ối. Ngừng dùng HYZAAR nếu quan sát thấy thiếu ối trừ khi thuốc này được xem là thuốc cứu mạng sống cho người mẹ. Xét nghiệm thai có thể thích hợp, dựa trên tuần tuổi thai. Tuy nhiên bác sĩ và bệnh nhân nên biết rằng thiếu ối có thể không biểu lộ cho đến sau khi thai đã bị tổn thương kéo dài không thể hồi phục. Cần theo dõi chặt chẽ những trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm HYZAAR trong tử cung về các biểu hiện hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali huyết.

Thiazide qua được hàng rào rau thai và xuất hiện ở máu dây rốn. Không khuyến cáo dùng thuốc lợi niệu cho người khỏe mạnh mang thai và việc này có thể đưa cả mẹ và thai tới những rủi ro không cần thiết, như bệnh vàng da của thai và sơ sinh, chứng giảm tiểu cầu và có thể cả những phản ứng có hại khác đã gặp ở người lớn. Thuốc lợi niệu không dự phòng được sự phát triển của nhiễm độc thai nghén và không có bằng chứng đáng tin cậy cho thấy thuốc lợi niệu có ích để điều trị nhiễm độc thai nghén.

Cho con bú

Các chất đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs):

Vì chưa có thông tin liên quan đến việc sử dụng HYZAAR trong thời kỳ cho con bú, không nên dùng HYZAAR, và nếu thích hợp, nên dùng liệu pháp thay thế mà đã thiết lập được hồ sơ an toàn hơn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Hydrochlorothiazide:

Một lượng nhỏ hydrochlorothiazide được tiết vào sữa người mẹ. Thiazide liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế việc sản xuất sữa. Không khuyến cáo dùng HYZAAR trong thời kỳ cho con bú. Nếu sử dụng HYZAAR trong thời kỳ cho con bú, cần dùng liều thấp nhất có thể.

Handwritten signature

Sử dụng ở trẻ em

Chưa xác định được độ an toàn và hiệu lực của thuốc với trẻ em.

Trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm HYZAAR trong tử cung:

Nếu thiếu niệu hoặc hạ huyết áp xảy ra, chú ý trực tiếp vào việc hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận. Có thể cần phải truyền thay máu hoặc thẩm phân như một biện pháp để làm đảo ngược tình trạng hạ huyết áp và/hoặc thay cho chức năng thận bị rối loạn.

Sử dụng ở người cao tuổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chưa thấy khác biệt có ý nghĩa về hiệu quả và độ an toàn của HYZAAR giữa người cao tuổi (≥ 65 tuổi) với người trẻ tuổi hơn (< 65 tuổi).

Chủng tộc

Theo nghiên cứu can thiệp bằng losartan để giảm hậu quả trên người bệnh tăng huyết áp (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension - LIFE), không áp dụng kết luận về lợi ích trên tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch của nhóm dùng losartan so với nhóm dùng atenolol trên người bệnh da đen bị tăng huyết áp và phì đại thất trái, mặc dù đều đạt được hiệu quả hạ áp cho cả hai nhóm người bệnh da đen được điều trị. Nhìn chung, trong cả quần thể nghiên cứu LIFE ($n = 9.193$), ở nhóm điều trị bằng losartan, tổng hợp các biến cố tiên phát, bao gồm các tỷ lệ tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim, giảm được 13,0% ($p = 0,021$) so với nhóm dùng atenolol. Trong nghiên cứu này, so với atenolol, losartan giảm được nguy cơ mắc bệnh tim mạch và tử vong do tim mạch trên người bệnh không phải da đen bị tăng huyết áp có phì đại thất trái ($n = 8.660$) được đo lường bằng biến cố tiên phát gồm tỷ lệ tử vong do tim mạch, đột quỵ, và nhồi máu cơ tim ($p = 0,003$). Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, người bệnh da đen được điều trị bằng atenolol lại ít có nguy cơ bị các biến cố tiên phát hơn so với người bệnh da đen được điều trị bằng losartan ($p = 0,03$). Trong phân nhóm người bệnh da đen ($n = 533$; chiếm 6% trong nghiên cứu LIFE), gặp 29 biến cố tiên phát trong số 263 người bệnh được điều trị bằng atenolol (11%, 25,9 cho 1000 người bệnh-năm) và 46 biến cố tiên phát trong số 270 người bệnh (17%, 41,8 cho 1000 người bệnh-năm) được điều trị bằng losartan.

Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa tiến hành nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành 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 sử dụng liệu pháp chống tăng huyết áp, đặc biệt khi khởi đầu điều trị hoặc khi tăng liều.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Losartan

Trong các thử nghiệm về dược động học lâm sàng, chưa xác định được tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng với hydrochlorothiazide, digoxin, warfarin, cimetidine, phenobarbital (xin đọc

MAZ

phần Hydrochlorothiazide: *Alcohol, barbiturat hoặc các thuốc gây nghiện ở phần dưới*), ketoconazol và erythromycin. Đã có những báo cáo về việc làm giảm mức độ của các chất chuyển hoá còn hoạt tính của rifampin và fluconazole. Giá trị lâm sàng của các tương tác này vẫn chưa được đánh giá đầy đủ.

Cũng như với các thuốc khác thuộc nhóm ức chế thụ thể angiotensin II hoặc có tác dụng tương tự, khi dùng kèm với thuốc lợi niệu giữ kali (như spironolacton, triamteren, amiloride), thuốc bổ sung kali, các chất thay thế muối có chứa kali, đều có thể dẫn tới tăng kali-huyết thanh.

Cũng như các thuốc khác ảnh hưởng lên sự bài tiết natri, cũng có thể làm giảm sự bài tiết lithium. Do đó, nếu dùng muối lithium cùng với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II thì phải theo dõi chặt lượng lithium trong huyết thanh.

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) kể cả các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (chất ức chế COX-2) có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi niệu và các thuốc trị tăng huyết áp khác. Vì thế, tác dụng hạ áp của các chất ức chế thụ thể angiotensin II có thể bị suy giảm bởi các NSAID, kể cả các chất ức chế chọn lọc COX-2.

Ở một số người bệnh bị rối loạn chức năng thận (như bệnh nhân cao tuổi hoặc bị giảm thể tích, bao gồm cả bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu) đã được điều trị bằng các thuốc kháng viêm không steroid trong đó có các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2, việc sử dụng đồng thời các chất ức chế thụ thể angiotensin II có thể dẫn đến suy giảm hơn nữa chức năng thận. Những tác dụng này thông thường có thể hồi phục. Do vậy, cần thận trọng khi dùng phối hợp này ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận.

Việc ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) bằng cách kết hợp các thuốc ức chế thụ thể angiotensin, thuốc ức chế men chuyển ACE hoặc aliskiren thì đi kèm với tăng nguy cơ gây hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu, và thay đổi chức năng thận (kể cả suy thận cấp) so với khi sử dụng đơn trị liệu. Theo dõi chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và điện giải trên bệnh nhân sử dụng HYZAAR và các thuốc khác gây ảnh hưởng tới RAAS. Không được dùng đồng thời aliskiren với HYZAAR trên bệnh nhân đái tháo đường. Tránh sử dụng aliskiren với HYZAAR trên bệnh nhân suy thận (GFR < 60 ml/phút).

Hydrochlorothiazide

Khi phối hợp, thì những thuốc sau đây có thể tương tác với thuốc lợi niệu thiazide:

Alcohol, barbiturat hoặc thuốc gây nghiện: làm trầm trọng thêm tác dụng phụ là hạ huyết áp tư thế đứng.

Thuốc hạ đường huyết (insulin và các thuốc uống): có thể cần điều chỉnh liều lượng thuốc làm hạ đường huyết.

Các thuốc trị tăng huyết áp khác: tác dụng hiệp đồng.

Cholestyramine và nhựa colestipol: làm giảm hấp thu hydrochlorothiazide khi có mặt nhựa trao đổi anion. Liều đơn của cholestyramine hoặc nhựa colestipol kết hợp với hydrochlorothiazide làm giảm hấp thu thiazide qua ống tiêu hóa theo thứ tự là 85% và 43%.

Corticoid, ACTH, hoặc glycyrrhizin (tìm thấy trong cam thảo): làm tăng sự mất điện giải, đặc biệt là giảm kali máu.

Các amin làm co mạch (như adrenaline): có thể làm giảm đáp ứng với amin làm co mạch, nhưng không đủ căn cứ để ngừng sử dụng.

Thuốc giãn cơ loại không khử cực (như tubocurarin): có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithium: thuốc lợi niệu làm giảm độ thanh thải của thận với lithium và tạo nguy cơ cao về độc tính của lithium, vì vậy không nên phối hợp. Đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng lithium trước khi dùng các chế phẩm này.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) kể cả các chất ức chế cyclooxygenase-2: ở một số người, dùng thuốc chống viêm không steroid kể cả các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 sẽ làm giảm tác dụng của thiazide về lợi niệu, thải natri và trị tăng huyết áp.

Tương tác với các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm:

Do tác dụng lên chuyển hóa calci, nên thiazide có thể có tương tác với các thử nghiệm về chức năng tuyến cận giáp trạng (xin đọc phần THẬN TRỌNG).

PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Các tác dụng ngoại ý dưới đây được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất thường gặp theo quy ước sau đây:

Rất thường gặp: $\geq 1/10$

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 biết: không thể đánh giá từ dữ liệu sẵn có

Trong những thử nghiệm lâm sàng với losartan kali và hydrochlorothiazide không nhận thấy có những phản ứng có hại đặc hiệu cho kiểu phối hợp này. Phản ứng có hại chỉ hạn chế ở những phản ứng đã từng gặp cho riêng losartan, và/hoặc cho riêng hydrochlorothiazide.

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

Bên cạnh các tác dụng ngoại ý này, sau khi đưa thuốc ra thị trường còn thấy thêm những tác dụng ngoại ý sau đây:

Hệ cơ quan	Tác dụng ngoại ý	Tần suất
------------	------------------	----------

Handwritten signature

Rối loạn hệ gan mật	Viêm gan	Hiếm gặp
Khảo sát	Tăng kali máu, tăng ALT	Hiếm gặp

Các tác dụng bất lợi này đã biết với từng thành phần riêng lẻ của phối hợp này và có khả năng xảy ra với phối hợp losartan kali/hydrochlorothiazide như sau:

Losartan:

Các tác dụng ngoại ý đã được báo cáo cho losartan trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Hệ cơ quan	Tác dụng ngoại ý	Tần suất
Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết	Thiếu máu, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, mảng xuất huyết, tan huyết	Ít gặp
	Giảm tiểu cầu	Chưa biết
Rối loạn tim	Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế 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 chậm xoang, mạch nhanh, nhịp nhanh thất, rung thất)	Ít gặp
Rối loạn tai và mê đạo	Chóng mặt, ù tai	Ít gặp
Rối loạn mắt	Nhìn mờ, bỏng rát/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, táo bón	Ít gặp
	Viêm tụy	Chưa biết
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 biết
Rối loạn hệ gan mật	Bất thường chức năng gan	Chưa biết
Rối loạn hệ miễn dịch	Mẫn cảm: phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm phù thanh quản và thanh môn làm khó thở và/hoặc phù mắt, môi, họng và/hoặc lưỡi, một số những bệnh nhân này trước đây đã từng bị chứng phù mạch với những thuốc khác có chất ức chế ACE	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh	Biếng ăn, gút	Ít gặp

NKD

dưỡng		
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 xơ, yếu cơ	Ít gặp
	Tiêu cơ vân	Chưa biết
Rối loạn hệ thần kinh	Đau 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 biết
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Thường gặp
	Lo âu, rối loạn lo âu, rối loạn hoảng sợ, lú lẫn, trầm cảm, giấc mộng bất thường, rối loạn giấc ngủ, ngủ gà, suy giảm trí nhớ	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy giảm chức năng thận, suy thận	Thường gặp
	Tiểu đêm, tiểu lắt nhắt, nhiễm trùng đường tiết niệu	Ít gặp
Rối loạn hệ sinh sản và ngực	Giảm ham muốn tình dục, rối loạn cương dương/liệt dương	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho, nhiễm trùng đường hô hấp trên, sung huyết mũi, viêm 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, mẫn cảm với ánh sáng, pruritus, ngứa, mề đay, toát mồ hôi	Ít gặp
Rối loạn mạch	Viêm mạch	Ít gặp
	Hạ huyết áp tư thế liên quan đến liều lượng	Chưa biết
Khảo sát	Tăng kali máu, giảm nhẹ khối hồng cầu và huyết sắc tố, hạ đường huyết	Thường gặp
	Tăng nhẹ urea và creatinine trong huyết thanh	Ít gặp

	Tăng men gan và bilirubin	Rất hiếm gặp
	Hạ natri máu	Chưa biết

Hydrochlorothiazide

Hệ cơ quan	Tác dụng ngoại ý	Tần suất
Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết	Mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, purpura, 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 axit uric máu, giảm kali máu, giảm natri máu	Ít gặp
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Thường gặp
Rối loạn mắt	Nhìn bị mờ thoáng qua, chứng thấy sắc vàng	Ít gặp
Rối loạn mạch	Viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch da)	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Suy hô hấp bao gồm viêm phổi kẽ và phù phổi	Ít gặp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Viêm tuyến nước bọt, co thắt, kích ứng dạ dày, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón	Ít gặp
Rối loạn hệ gan-mật	Vàng da (ứ mật trong gan), viêm tụy	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Mẫn cảm với ánh sáng, mày đay, hoại tử độc tính lớp biểu bì	Ít gặp
	Lupus ban đỏ	Chưa biết
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 SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

Các xét nghiệm cận lâm sàng

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về các thông số chuẩn trong phòng thí nghiệm ít có liên quan đến việc sử dụng HYZAAR. Có 0,7% người bệnh gặp tăng kali/máu (kali huyết thanh > 5,5 mEq/lít), nhưng trong các thử nghiệm này, không

Handwritten signature

cần ngừng HYZAAR do tăng kali máu. Hiếm gặp tăng ALT và thường phục hồi sau khi ngừng thuốc.

QUÁ LIỀU

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

Losartan

Dữ liệu trên người về quá liều còn hạn chế. Biểu hiện có thể hay gặp nhất về quá liều 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 hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, cần có biện pháp điều trị hỗ trợ.

Không thể loại bỏ losartan và các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc này bằng lọc máu.

Hydrochlorothiazide

Những dấu hiệu và triệu chứng chung nhất về quá liều thuốc lợi niệu này là giảm các điện giải (hạ kali máu, hạ clo máu, hạ natri máu) và mất nước do lợi niệu mạnh. Nếu phối hợp với digitalis, thì tình trạng giảm kali máu có thể làm cho loạn nhịp tim trầm trọng thêm.

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

BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản xuất bởi:

Merck Sharp & Dohme Limited

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23 3JU, United Kingdom (Anh)



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh