

Thông tin dành cho cán bộ y tế

NERAZZU-PLUS

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Losartan kali 100 mg

Hydrochlorothiazid 25 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, povidon, natri starch glycolat, magnesi stearat, hydroxypropylmethylcellulose E6, talc, titan dioxyd, màu quinolin lake, polyethylen glycol 6000.*

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình giọt nước, bao phim màu vàng, một mặt có dập chữ DVP, mặt kia trơn.

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

NERAZZU-PLUS (losartan kali và hydrochlorothiazid) là một phối hợp giữa chất đối kháng thụ thể angiotensin II (typ AT₁) với một thuốc lợi tiểu.

Losartan: Là chất đầu tiên của nhóm thuốc chống tăng huyết áp mới, đó là một chất đối kháng thụ thể (typ AT₁) angiotensin II.

Losartan và chất chuyển hóa chính có hoạt tính chặn tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách ngăn cản có chọn lọc angiotensin II, không cho gắn vào thụ thể AT₁ có trong nhiều mô (thí dụ cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận). Cả losartan và chất chuyển hóa chính có hoạt tính đều không biểu lộ tác dụng chủ vận cục bộ ở thụ thể AT₁ và đều có ái lực với thụ thể AT₁ lớn hơn nhiều (khoảng 1000 lần) so với thụ thể AT₂. Losartan là một chất ức chế cạnh tranh, thuận nghịch của thụ thể AT₁. Chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc mạnh hơn từ 10 đến 40 lần so với losartan, tính theo trọng lượng và là một chất ức chế không cạnh tranh, thuận nghịch của thụ thể AT₁.

Hydrochlorothiazid: Là thuốc lợi tiểu thiazid. Hydrochlorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và nước kèm theo do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng đặc biệt là kali và magnesi, còn calci thì giảm. Hydrochlorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat nhưng tác dụng này thường nhỏ so với tác dụng bài tiết Cl⁻ và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thiazid có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.

Hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài niệu natri. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ Na⁺. Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid thể hiện chậm sau 1 - 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài giờ. Hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Losartan kali: Sau khi uống, losartan hấp thu tốt và chuyển hóa bước đầu nhiều qua gan nhờ các enzym cytochrom P450. Khả dụng sinh học của losartan xấp xỉ 33%. Khoảng 14% liều losartan uống chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính, chất này đảm nhiệm phần lớn tính đối kháng thụ thể angiotensin II. Thời gian bán thải của losartan khoảng 2 giờ, và của chất chuyển hóa khoảng 6 - 9 giờ. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan đạt trong vòng 1 giờ, và của chất chuyển hóa có hoạt tính trong vòng 3 - 4 giờ. Thức ăn làm giảm hấp thu losartan và làm giảm C_{max} nhưng chỉ ảnh hưởng ít đến AUC của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính (giảm khoảng 10%).

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều liên kết nhiều với protein huyết tương, chủ yếu là albumin và chúng không qua hàng rào máu - não. Thể tích phân bố của losartan khoảng 34 L và của chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 12 L. Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của losartan là khoảng 600 mL/ phút và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 50 mL/ phút; độ thanh thải của chúng ở thận tương ứng với khoảng 75 mL/ phút và 25 mL/ phút. Losartan thải trừ 35% qua đường nước tiểu và 60% qua phân.

Ở người bệnh xơ gan từ nhẹ đến vừa, diện tích dưới đường cong (AUC) của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn, tương ứng, gấp 5 lần và 2 lần so với ở người bệnh có gan bình thường. Losartan và chất chuyển hóa E-3174 không bị loại ra khi thẩm phân máu.

Hydrochlorothiazid: Sau khi uống, hydrochlorothiazid hấp thu tương đối nhanh, khoảng 65 - 75% liều sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim. Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid khoảng 9,5 - 13 giờ, nhưng có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nên cần điều chỉnh liều. Hydrochlorothiazid đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi.

Tác dụng lợi tiểu xuất hiện sau khi uống 2 giờ, đạt tối đa sau 4 giờ và kéo dài khoảng 12 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra chậm hơn tác dụng lợi tiểu nhiều và chỉ có thể đạt được tác dụng đầy đủ sau 2 tuần, ngay cả với liều tối ưu giữa 12,5 - 25 mg/ ngày. Điều quan trọng cần biết là tác dụng chống tăng huyết áp của hydrochlorothiazid thường đạt được tối ưu ở liều 12,5 mg. Các hướng dẫn điều trị và thử nghiệm lâm sàng hiện đại đều nhấn mạnh cần sử dụng liều thấp nhất và tối ưu, điều đó làm giảm được nguy cơ tác dụng có hại. Vấn đề quan trọng là phải chờ đủ thời gian để đánh giá sự đáp ứng của cơ thể đối với tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid, vì tác dụng trên sức cản ngoại vi cần phải có thời gian mới thể hiện rõ.

CHỈ ĐỊNH:

Tăng huyết áp vô căn ở bệnh nhân không kiểm soát được bằng điều trị đơn độc losartan hoặc hydrochlorothiazid.

Giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân tăng huyết áp và phì đại thất trái.

LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Chỉ dùng dạng phối hợp khi đơn trị không kiểm soát được huyết áp. Khi bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với liều losartan kali 50 mg/ hydrochlorothiazid 12,5 mg uống 1 lần/ ngày sau 3 tuần, có thể tăng lên liều tối đa là losartan kali 100 mg/ hydrochlorothiazid 25 mg.

Không nên sử dụng thuốc ở người mất thể tích dịch tuần hoàn (như người dùng liều cao thuốc lợi tiểu).

Thuốc không được khuyến cáo sử dụng cho người suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 mL/ phút) hoặc người suy gan.

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu cho người cao tuổi. Không nên dùng losartan kali 100 mg/ hydrochlorothiazid 25 mg là liều khởi đầu cho nhóm người bệnh này.

Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em < 18 tuổi do không có kinh nghiệm sử dụng.

Cách dùng:

Có thể sử dụng thuốc cùng với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Nên uống thuốc cùng với một ly nước đầy, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân mẫn cảm với losartan, hydrochlorothiazid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gút, tăng acid uric huyết, chứng vô niệu, bệnh Addison, chứng tăng calci huyết, suy gan và thận nặng.
- Người quá mẫn cảm với các dẫn xuất khác thuộc nhóm sulfonamid.
- Phụ nữ mang thai.
- Hạ natri huyết dai dẳng.
- Không sử dụng phối hợp aliskiren với thuốc này ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60$ mL/ phút/ $1,73m^2$).
- Sỏi mật hoặc tắc nghẽn đường mật, vô niệu.

CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Quá mẫn cảm: Phù mạch.

Suy gan, suy thận: Không dùng thuốc ở người suy gan hoặc suy thận nặng.

Hạ huyết áp: Cần phải giám sát đặc biệt và/ hoặc giảm liều ở người bệnh mất nước, sử dụng thuốc lợi tiểu và người bệnh có những yếu tố khác dễ dẫn đến hạ huyết áp.

Cân bằng điện giải: Cần theo dõi các dấu hiệu của mất cân bằng điện giải ở bệnh nhân. Định kỳ kiểm tra cân bằng điện giải ở bệnh nhân, đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, có hoặc không có đái tháo đường. Giám sát chặt chẽ ở bệnh nhân suy tim và creatinin huyết thanh 30 - 50 ml/phút.

Không khuyến cáo sử dụng chung với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chất bổ sung kali và muối thay thế chứa kali.

Liên quan đến losartan:

Người bệnh hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên ở người chỉ còn một thận cũng có nguy cơ cao mắc tác dụng không mong muốn (tăng creatinin và urê huyết) và cần được giám sát chặt chẽ trong điều trị. Không có kinh nghiệm sử dụng ở bệnh nhân ghép thận.

Thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân có tiền sử bị xơ gan nhẹ đến trung bình. Không có kinh nghiệm sử dụng ở bệnh nhân suy gan nặng.

Cường aldosteron tiên phát: Bệnh nhân bị cường aldosteron tiên phát thường không đáp ứng với thuốc chống tăng huyết áp tác động lên hệ renin-angiotensin. Do đó, không khuyến cáo sử dụng ở nhóm bệnh nhân này.

Bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não: Hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ cơ tim và bệnh mạch máu não có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Suy tim: Bệnh nhân suy tim có hoặc không có suy thận, có nguy cơ bị hạ huyết áp động mạch nghiêm trọng và suy thận (thông thường suy thận cấp).

Hẹp động mạch và van hai lá, bệnh lý cơ tim phì đại: tương tự các thuốc vận mạch khác, đặc biệt thận trọng ở các đối tượng bệnh nhân này.

Khác biệt chủng tộc: Các chất ức chế ACE và các chất đối kháng thụ thể angiotensin II kém hiệu quả hơn ở người da đen.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS): sSử dụng chung chất ức chế ACE với chất đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Không khuyến cáo sử dụng chung các thuốc này.

Liên quan đến hydrochlorothiazid:

Mất cân bằng dịch/ điện giải:

Tất cả người bệnh dùng thiazid lợi tiểu (trong đó có hydrochlorothiazid) phải được theo dõi định kỳ điện giải trong huyết thanh và nước tiểu, nhất là người bệnh dùng corticosteroid, ACTH hoặc digitalis, quinidin (nguy cơ xoắn đỉnh gây rung thất); bệnh nhân nôn hoặc đang truyền dịch.

Chú ý khi dùng thuốc ở người cao tuổi vì dễ mất cân bằng điện giải.

Tác dụng trên chuyển hóa và nội tiết:

Dùng thiazid có thể làm giảm sự dung nạp glucose. 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 ra khi sử dụng thiazid.

Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và gây tăng nhẹ calci huyết thanh gián đoạn. Tăng calci huyết có thể là chỉ dấu cho bệnh cường tuyến cận giáp. Ngừng thuốc khi cần xét nghiệm tuyến cận giáp.

Dùng thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng cholesterol và triglycerid. Vì vậy, cần thận trọng với người có cholesterol máu trung bình và cao; người có triglycerid máu cao.

Suy thận nặng: Thiazid có thể làm tăng acid urê huyết và có thể làm giảm thêm chức năng thận.

Bệnh gút: Có thể làm bệnh nặng lên.

Suy gan: Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển (thí dụ viêm gan ứ mật) vì sự thay đổi nhỏ trong cân bằng dịch và chất điện giải có thể gây ra hôn mê gan.

Vì losartan làm giảm acid uric máu nên phối hợp losartan với hydrochlorothiazid sẽ làm thuyên giảm sự tăng acid uric gây nên do thuốc lợi tiểu này.

Những thận trọng khác:

Ở người dùng thiazid, 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 thiazid.

Tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid tăng lên ở người bệnh sau cắt bỏ thần kinh giao cảm.

Trong thành phần của thuốc có chứa lactose, bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai

Chất đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA):

Sử dụng chất đối kháng thụ thể angiotensin II không được khuyến cáo trong quý đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng chất đối kháng thụ thể angiotensin II vào quý 2 và quý 3 của thai kỳ.

Dữ liệu dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi sử dụng chất ức chế ACE trong ba tháng đầu thai kỳ chưa có kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ khả năng làm tăng nguy cơ. Mặc dù không có dữ liệu có đối chứng đối với AIIRA, vẫn có thể có nguy cơ tương tự. Trừ khi cần thiết phải tiếp tục điều trị với AIIRA, bệnh nhân dự định có thai nên chuyển sang thuốc chống tăng huyết áp khác an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị với AIIRA ngay và nếu có thể, nên chuyển sang thuốc khác.

Phơi nhiễm với AIIRA trong quý 2 và 3 của thai kỳ đã biết có tác dụng gây độc đến thai nhi (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, giảm cốt hóa hộp sọ) và trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, hạ kali huyết).

Nếu phơi nhiễm với AIIRA trong quý 2 của thai kỳ, khuyến cáo siêu âm chức năng thận và hộp sọ.

Hydrochlorothiazid:

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazid trong thai kỳ còn hạn chế, đặc biệt ba tháng đầu thai kỳ. Nghiên cứu ở động vật chưa đầy đủ.

Hydrochlorothiazid qua được nhau thai. Dựa trên cơ chế dược động học, hydrochlorothiazid có thể qua được nhau thai khi sử dụng trong quý 2 và 3 của thai kỳ, ảnh hưởng đến thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên dùng để điều trị phù do thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật, do nguy cơ gây giảm thể tích huyết tương và giảm truyền máu qua nhau thai, và không có lợi ích điều trị.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazid để điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở phụ nữ mang thai, trừ khi không thể sử dụng thuốc khác.

Thời kỳ cho con bú

Không biết losartan có phân bố qua sữa mẹ hay không, nhưng có những lượng đáng kể losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc trong sữa của chuột cống.

Thiazid qua được sữa mẹ với lượng có thể gây hại cho đứa trẻ và ức chế sự tiết sữa.

Vì có tác dụng có hại cho đứa trẻ bú mẹ, nên cần quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của việc dùng thuốc với người mẹ.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác): Do thuốc có thể gây mệt mỏi và chóng mặt nên cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Không có tương tác dược động học giữa losartan kali và hydrochlorothiazid.

Liên quan đến losartan:

Rifampicin và fluconazol đã được báo cáo làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính. Hậu quả lâm sàng của các tương tác này chưa được nghiên cứu.

Tương tự như các chất đối kháng thụ thể angiotensin II khác, sử dụng chung với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (thí dụ spironolacton, triamteren, amilorid), chất bổ sung kali hoặc muối thay thế có chứa kali có thể làm tăng kali huyết thanh. Không khuyến cáo sử dụng chung.

Tương tự như các thuốc khác ảnh hưởng đến sự bài tiết natri, sự bài tiết của lithi có thể giảm. Do đó, nên theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi huyết thanh nếu bệnh nhân đang sử dụng muối lithi cùng với chất ức chế thụ thể angiotensin II.

Khi chất đối kháng thụ thể angiotensin II được sử dụng đồng thời với NSAIDs (chất ức chế COX-2, acid acetylsalicylic ở liều chống viêm hoặc NSAIDs không chọn lọc), tác dụng chống tăng huyết áp có thể giảm. Sử dụng chung chất đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu cùng với NSAIDs có thể dẫn đến làm tăng nguy cơ suy thận, bao gồm suy thận cấp, và tăng nồng độ kali huyết, đặc biệt ở bệnh nhân đã bị suy giảm chức năng thận. Thận trọng khi sử dụng phối hợp này đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù nước hợp lý và cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Ở một vài bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận đang được điều trị với thuốc chống viêm không steroid, bao gồm chất ức chế chọn lọc COX-2, dùng chung với chất đối kháng thụ thể angiotensin II có thể làm suy giảm chức năng thận. Tác dụng này thường có thể đảo ngược.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy việc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) khi sử dụng phối hợp chất ức chế ACE với chất đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất bị tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với khi sử dụng các thuốc này đơn độc.

Các thuốc khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp như chất chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, baclofen, amifostin: sử dụng chung với các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Losartan không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Uống losartan cùng với cimetidin làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của losartan khoảng 18%, nhưng không ảnh hưởng đến dược động học của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính.

Uống losartan cùng với phenobarbital làm giảm khoảng 20% AUC của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính.

Rifampicin, aminoglutethimid, carbamazepin, nafcilin, nevirapin, phenytoin, làm giảm nồng độ losartan và chất chuyển hóa trong huyết tương khi dùng đồng thời.

Losartan làm tăng tác dụng của các thuốc: Amifostin, thuốc hạ huyết áp, carvedilol, thuốc hạ đường huyết, rituximab.

Liên quan đến hydrochlorothiazid:

Khi dùng cùng các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid:

Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng tiềm lực hạ huyết áp thế đứng.

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Điều trị với thiazid có thể làm ảnh hưởng khả năng dung nạp glucose. Cần phải điều chỉnh liều một cách thận trọng do nguy cơ bị nhiễm acid lactic do suy giảm chức năng thận gây ra bởi thiazid.

Các thuốc hạ huyết áp khác: Tác dụng hiệp đồng hoặc tăng tiềm lực hạ huyết áp.

Nhựa cholestyramin hoặc colestipol: Có tiềm năng gắn thuốc lợi tiểu thiazid, làm giảm sự hấp thu những thuốc này qua đường tiêu hóa.

Amin tăng huyết áp (thí dụ adrenalin): Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng.

Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin): Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithi: Không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu, vì giảm thanh thải lithi ở thận và tăng độc tính của chất này.

Thuốc điều trị gút (probenecid, sulfinpyrazol, alopurinol): Có thể phải điều chỉnh liều các thuốc này do hydroclorothiazid làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Có thể cần thiết phải tăng liều probenecid, sulfinpyrazol và alopurinol. Sử dụng chung hydroclorothiazid với alopurinol có thể gây tăng tần suất phản ứng quá mẫn gây ra bởi alopurinol.

Chất ức chế đối giao cảm (thí dụ atropin, biperiden): Tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu thiazid do làm giảm nhu động đường tiêu hóa và tốc độ làm rỗng dạ dày.

Chất gây độc tế bào (thí dụ cyclophosphamid, methotrexat): Thiazid có thể làm giảm bài tiết chất gây độc tế bào ở thận và làm tăng độc tính của thuốc trên tủy xương.

Salicylat: Trong trường hợp sử dụng liều cao salicylat, hydroclorothiazid có thể làm tăng độc tính của salicylat trên hệ thần kinh trung ương.

Methyldopa: Đã có báo cáo riêng lẻ về thiếu máu tan huyết khi sử dụng chung hydroclorothiazid với methyldopa.

Cyclosporin: Sử dụng chung với cyclosporin làm tăng nguy cơ bị tăng uric niệu và biến chứng bệnh gút.

Digitalis glycosid: Thiazid gây hạ kali hoặc maggesi huyết, có thể gây khởi phát loạn nhịp tim do digitalis.

Thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali huyết thanh: cần định kỳ theo dõi nồng độ kali huyết thanh và điện tâm đồ khi sử dụng losartan/hydroclorothiazid với các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali huyết thanh (thí dụ digitalis glycosid và thuốc chống loạn nhịp), và với thuốc có nguy cơ gây xoắn đỉnh (bao gồm thuốc chống loạn nhịp), hạ kali huyết là một yếu tố nguy cơ gây xoắn đỉnh:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (thí dụ quinidin, hydroquinidin, disopyramid).
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (thí dụ amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Một vài thuốc chống loạn thần (thí dụ thioridazin, clopromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, amisulprid, tiaprid, haloperidol, droperidol).
- Thuốc khác (thí dụ bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV).

Muối calci: Thuốc lợi tiểu thiazid có thể gây tăng nồng độ calci huyết thanh do giảm đào thải. Nếu phải chỉ định chất bổ sung calci, cần theo dõi nồng độ calci huyết thanh và điều chỉnh liều tương ứng.

Ảnh hưởng kết quả xét nghiệm: Do tác động lên chuyển hóa calci, thiazid có thể ảnh hưởng đến xét nghiệm tuyến cận giáp.

Carbamazepin: Nguy cơ gây hạ natri huyết có triệu chứng. Cần theo dõi sinh hóa và lâm sàng.

Thuốc cản quang chứa iod: Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, nguy cơ suy thận cấp tăng lên, đặc biệt khi sử dụng liều cao sản phẩm chứa iod. Bệnh nhân nên bù nước trước khi sử dụng.

Amphotericin B, corticosteroid, ACTH, salbutamol, barbenoxolon hoặc reboxetin: Làm tăng mất cân bằng điện giải, đặc biệt là hạ kali huyết.

Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người bệnh. Vì vậy nếu dùng cùng, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.

Thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu.

Thiazid làm tăng tác dụng của thuốc gây mê, glycosid, vitamin D.

Tetracyclin: Độc tính tăng khi dùng với thiazid.

Thảo dược: Cam thảo gây giữ nước, natri và tăng mất kali. Nên tránh dùng chung với đường quy vì đường quy có hoạt tính oestrogen (gây giữ nước) và đường quy có thể cũng gây nhạy cảm ánh sáng. Tránh dùng chung với ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì có thể làm cho tình trạng của bệnh tăng huyết áp trở nên xấu hơn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Trong những thử nghiệm lâm sàng dùng losartan kali và hydrochlorothiazid không nhận thấy có những tác dụng không mong muốn cho kiểu phối hợp này. Tác dụng không mong muốn chỉ hạn chế ở những phản ứng đã từng gặp cho riêng losartan và/ hoặc cho riêng hydrochlorothiazid.

Nói chung, thuốc phối hợp losartan kali - hydrochlorothiazid dung nạp tốt. Phần lớn những tác dụng không mong muốn là nhẹ và thoáng qua và không cần ngừng thuốc. Các tác dụng không mong muốn hiếm gặp của phối hợp này bao gồm viêm gan, tăng kali huyết và tăng ALT.

Liên quan đến losartan:

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu.

Toàn thân: Suy nhược, mệt mỏi, hạ huyết áp, đau ngực.

Cơ và mô liên kết: Chuột rút, đau lưng, đau chân, đau cơ.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt.

Tâm thần: Mất ngủ, choáng váng, mệt mỏi.

Tiết niệu: Suy giảm chức năng thận, suy thận, hạ acid uric huyết (khi dùng liều cao), nhiễm trùng đường niệu.

Hô hấp: Ho, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nghẹt mũi, sung huyết mũi, viêm xoang, bệnh lý xoang.

Sinh hóa: Tăng kali huyết, giảm nhẹ haematocrit và haemoglobin, hạ glucose huyết.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Huyết học: Thiếu máu, máu bầm, tan máu, ban xuất huyết.

Tim mạch: Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, đau xương ức, đau thắt ngực, block nhĩ-thất độ II, biến cố mạch máu não, nhồi máu cơ tim, đánh trống ngực, loạn nhịp tim (rung nhĩ, chậm nhịp xoang, nhịp tim nhanh, nhịp nhanh thất, rung thất).

Tiền đình: Chóng mặt, ù tai.

Mắt: Nhìn mờ, viêm kết mạc, giảm thị lực, cảm giác nóng hoặc nhức mắt.

Tiêu hóa: Táo bón, đau răng, miệng khô, đầy hơi, viêm dạ dày, nôn.

Toàn thân: Phù mạch.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Biếng ăn, gút.

Cơ xương và mô liên kết: Đau cánh tay, sưng khớp, đau đầu gối, đau cơ xương, đau vai, cứng cơ, đau khớp, viêm khớp, đau khớp háng, đau cơ, yếu cơ.

Thần kinh: Căng thẳng, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại vi, run, đau nửa đầu, ngứa.

Tâm thần: Lo âu, mất điều hòa, rối loạn lo âu, rối loạn hoảng sợ, lú lẫn, trầm cảm, đau đầu, đau nửa đầu, ác mộng, rối loạn giấc ngủ, sốt, chóng mặt, lơ mơ, suy giảm trí nhớ.

Tiết niệu: Tiểu đêm, tiểu thường xuyên, nhiễm trùng đường tiểu.

Sinh dục: Giảm ham muốn, rối loạn cương dương, liệt dương.

Hô hấp: Khó chịu hầu họng, viêm họng, viêm thanh quản, khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, tắc nghẽn đường hô hấp.

Da: Rụng tóc, viêm da, khô da, ban đỏ, đốm sần, nhạy cảm ánh sáng, mày đay, phát ban, đổ mồ hôi.

Mạch máu: Viêm mạch.

Sinh hóa: Tăng nồng độ urê và creatinin huyết thanh.

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm phù thanh quản và thanh môn làm tắc nghẽn đường thở và/ hoặc phù mắt, môi, cổ họng và/ hoặc lưỡi.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10.000$

Sinh hóa: Tăng enzym gan và bilirubin.

Không rõ

Huyết học: Giảm tiểu cầu.

Toàn thân: Triệu chứng giống cúm, khó chịu.

Gan mật: Bất thường chức năng gan.

Cơ xương và mô liên kết: Tiêu cơ.

Thần kinh: Rối loạn vị giác.

Mạch máu: Hạ huyết áp thể đứng phụ thuộc liều.

Sinh hóa: Hạ natri huyết.

Liên quan đến hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid có thể gây mất kali quá mức. Tác dụng này phụ thuộc liều và có thể giảm khi dùng liều thấp (12,5 mg/ ngày), liều tốt nhất điều trị tăng huyết áp, đồng thời giảm thiểu các phản ứng có hại.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, loạn nhịp tim.

Huyết học: Giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ magnesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiềm hóa giảm clor huyết, hạ phosphat huyết.

Mắt: Nhìn mờ dai dẳng, chứng nhìn thấy sắc vàng.

Mạch máu: Viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch dưới da).

Hô hấp: Bệnh đường hô hấp bao gồm viêm thành phế nang và phù phổi.

Tiêu hóa: Viêm tuyến nước bọt, co thắt ruột, khó chịu dạ dày, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón.

Gan mật: Vàng da, viêm tụy.

Da: Nhạy cảm ánh sáng, mày đay, phát ban, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Cơ xương và mô liên kết: Chuột rút.

Tiết niệu: Glucose niệu, viêm thận kẽ, bệnh lý thận, suy thận.

Toàn thân: Sốt, chóng mặt.

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

Không rõ

Da: Lupus ban đỏ.

Phản ứng tăng acid uric huyết, có thể khởi phát cơn bệnh gút tiềm tàng. Có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế khi dùng đồng thời với rượu, thuốc gây mê và thuốc an thần.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Liên quan đến losartan:

Dữ liệu về quá liều trên người 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 thẩm phân máu.

Liên quan đến hydrochlorothiazid:

Biểu hiện quá liều:

Biểu hiện chủ yếu là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều. Nếu đang dùng digitalis, giảm kali huyết làm tăng loạn nhịp tim.

Xử trí:

Rửa dạ dày khi mới dùng thuốc, dùng than hoạt.

Chống kiềm hóa máu: Dùng amoni clorid trừ khi người bệnh mắc bệnh gan.

Bù lại nhanh chóng lượng nước và điện giải đã mất.

Có thể thẩm tách phúc mạc để điều chỉnh cân bằng nước và điện giải. Trong trường hợp hạ huyết áp mà không đáp ứng với những can thiệp trên, dùng norepinephrin 4 mg/ L tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc dopamin với liều ban đầu 5 mcg/ kg/ phút.

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

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản xuất tại:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát,
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: 18/12/2017