

RX Thuốc bán theo đơn

# Combizar®

Losartan Potassium - Hydrochlorothiazide  
Viên bao phim 50 mg/12,5 mg  
Chất đối kháng thụ thể Angiotensin II / Lợi tiểu  
Thuốc điều trị cao huyết áp

**THÀNH PHẦN**

Mỗi viên bao phim:	
Losartan potassium .....	50 mg
Hydrochlorothiazide .....	12,5 mg

**Tá dược:** Microcrystalline Cellulose, Lactose, Hydroxypropyl Cellulose, Tinh bột, Magnesium Stearate, Opadry, màu vàng.

**CƠ SỞ CỦA SỰ PHỐI HỢP**

Losartan và Hydrochlorothiazide (HCTZ) được sử dụng cùng với nhau ở dạng phối hợp liều uống một lần mỗi ngày (FDC) để kiểm soát cao huyết áp. Losartan là chất đối kháng đặc hiệu và chọn lọc trên thụ thể angiotensin II trong khi HCTZ là một thuốc lợi tiểu thiazide. Cả hai thuốc có tác động hiệp lực trên huyết áp. Hiệu quả điều trị cao huyết áp thường cao hơn khi kết hợp một liều nhỏ thuốc lợi tiểu thiazide như HCTZ với chất đối vận thụ thể angiotensin-II. Losartan làm hạ huyết áp bằng cách phong bế chọn lọc thụ thể AT<sub>1</sub> ở mạch máu và các mô khác để đối kháng tác động của angiotensin II. Mặt khác, HCTZ làm hạ huyết áp bằng cách tăng bài tiết Natri qua thận. Losartan có xu hướng đảo ngược tác động hạ kali huyết gây ra do HCTZ.

**DƯỢC LỰC HỌC**

**Losartan Potassium**

Angiotensin II (được tạo thành từ angiotensin I), là một chất co mạch mạnh, đó là hormone kích hoạt mạch máu đầu tiên của hệ renin-angiotensin và là một thành phần quan trọng trong sinh lý bệnh học của tăng huyết áp. Chất này (Angiotensin II) cũng kích thích sự bài tiết aldosterone từ vỏ thượng thận. Losartan và chất chuyển hoá chính có hoạt tính chặn tác dụng co mạch và tiết aldosterone của angiotensin II bằng cách ngăn cản chọn lọc sự gắn kết của angiotensin II vào thụ thể AT<sub>1</sub> có trong nhiều mô. Thụ thể AT<sub>2</sub> cũng được tìm thấy ở nhiều mô nhưng không rõ thụ thể này có liên quan gì đến điều hoà tim mạch hay không. Các nghiên cứu về kết hợp in vitro cho thấy Losartan là một chất ức chế cạnh tranh thuận nghịch của thụ thể AT<sub>1</sub>. Chất chuyển hoá 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 AT<sub>1</sub>. Cả Losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó đều không ức chế ACE; cũng như không kết hợp hoặc ức chế các thụ thể hormon khác hoặc các kênh ion được biết là quan trọng trong điều hoà tim mạch.

**Hydrochlorothiazide (HCTZ)**

Hydrochlorothiazide là một thuốc lợi tiểu nhóm thiazide. Các thiazide làm tăng bài tiết nước bằng cách ức chế sự tái hấp thu các ion Natri và chloride ở ống lượn xa. Tác động thải trừ Natri trong nước tiểu xảy ra cùng với sự mất một phần Kali và Bicarbonate có thể gây giảm Kali máu nhẹ, giảm clo máu, kiềm chuyển hoá. Các Thiazide cũng làm giảm thải trừ Ca<sup>2+</sup> và acid uric. Các thuốc lợi tiểu Thiazide thường không ảnh hưởng đến huyết áp bình thường. Khi uống lâu dài, các thuốc lợi tiểu Thiazide làm giảm kháng lực của mạch máu ngoại biên. Cơ chế chính xác làm giảm kháng lực ngoại biên chưa rõ, nhưng sự thải trừ Natri qua thận là cần thiết để làm giảm huyết áp. Ban đầu, các thuốc lợi tiểu làm giảm huyết áp bằng cách giảm cung lượng tim, thể tích huyết tương và thể tích dịch ngoại bào. Cung lượng tim sẽ dần trở lại bình thường, các giá trị huyết tương và ngoại bào trở về hơi thấp hơn bình thường, nhưng kháng lực mạch ngoại biên giảm, dẫn đến làm giảm huyết áp.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

**Losartan potassium**

Sau khi uống, Losartan được hấp thu tốt nhưng chuyển hoá tiền hệ thống tại gan, tạo thành một chất chuyển hoá có hoạt tính (E-3174) và các chất chuyển hoá không có hoạt tính khác. Sinh khả dụng của viên Losartan là khoảng 33%. Nồng độ đỉnh trung bình của Losartan và các chất chuyển hoá có hoạt tính đạt được tương ứng sau 1 giờ và 3-4 giờ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng trên nồng độ Losartan trong huyết tương khi thuốc được sử dụng chung với thức ăn.

Cả Losartan và chất chuyển hoá của nó kết hợp với protein huyết tương hơn 99%, chủ yếu là albumin. Thể tích phân phối của Losartan tương đối thấp là 34 lít.

Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hoá có hoạt tính cao hơn Losartan ở tất cả các liều. C<sub>max</sub> và AUC của E-3174 khoảng 2 và 5-8 lần cao hơn giá trị tương ứng của Losartan. Sau khi uống, nồng độ huyết tương của Losartan, và chất chuyển hoá có hoạt tính giảm nhanh, với thời gian bán huỷ tương ứng khoảng 2 giờ (1,5 - 2,5 giờ) và 6-9 giờ. Do thời gian bán huỷ ngắn, cả Losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính không tích lũy đáng kể trong huyết tương khi sử dụng liều 100 mg một lần trong ngày.

Độ thanh thải huyết tương của Losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính tương ứng khoảng 600 mL/phút và 50 mL/phút. Losartan được chuyển hoá chủ yếu ở gan. Khoảng 35% liều uống được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi và dạng chuyển hoá. Chỉ 4% liều sử dụng được bài tiết dưới dạng không đổi qua thận. Độ thanh thải thận của Losartan là 74 mL/phút. Khoảng 6% liều sử dụng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chuyển hoá có hoạt tính với độ thanh thải thận 26 mL/phút. Losartan và các chất chuyển hoá cũng được bài tiết qua mật, với 58% liều uống vào được tìm thấy trong phân.

**Hydrochlorothiazide (HCTZ)**

Hydrochlorothiazide được hấp thu khác nhau từ hệ tiêu hoá tùy theo công thức và liều lượng. Sinh khả dụng khoảng 50-60%. Sau khi uống HCTZ, tác động lợi tiểu xảy ra trong vòng 2 giờ, nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 4 giờ và kéo dài khoảng 6 đến 12 giờ. Thời gian tác động dao động từ 6-12 giờ. Thuốc qua được nhau thai, nhưng không qua được hàng rào máu não và được phân phối trong sữa mẹ. HCTZ không được chuyển hoá nhưng được thải trừ dưới dạng không đổi trong 24 giờ. Khởi đầu thời gian bán thải của HCTZ đã được ghi nhận trong khoảng từ 5,6 - 14,8 giờ khi nồng độ huyết tương đã được theo dõi trong ít nhất 24 giờ. Một nghiên cứu gần đây ghi nhận thời gian bán thải trung bình là 2,5 giờ ở những bệnh nhân với chức năng thận bình thường. Thời gian bán thải được dự đoán tăng 12-20 giờ ở những bệnh nhân bị bệnh thận nặng (như độ thanh thải thận < 10 mL/phút).

**CHỈ ĐỊNH**

Điều trị cao huyết áp: Cho những bệnh nhân thích hợp với dạng điều trị phối hợp.

**LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**

- Liều khởi đầu & duy trì ở người lớn: 1 viên phối hợp Losartan 50 mg + HCTZ 12,5 mg một lần mỗi ngày.  
- Cho những bệnh nhân không đáp ứng hoàn toàn, điều chỉnh đến liều tối đa: 2 viên phối hợp Losartan 50 mg + HCTZ 12,5 mg mỗi ngày.

Hoặc theo sự hướng dẫn của thầy thuốc.  
Nhìn chung, tác động hạ huyết áp đạt được 3 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Quá mẫn với các dẫn xuất sulfonamide.
- Mang thai.
- Các bệnh nhân bị vô niệu.

**LƯU Ý**

**Sử dụng khi mang thai**

Khi sử dụng cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ, các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin (như Losartan) có thể gây tổn thương và thậm chí tử vong ở thai nhi đang phát triển. Ngưng sử dụng Losartan ngay khi phát hiện mang thai.

**THẬN TRỌNG**

- Không sử dụng dạng phối hợp Losartan-HCTZ ở những bệnh nhân có thể bị mất nước nội mạch (ví dụ như những bệnh nhân điều trị với các thuốc lợi tiểu liều cao).
- Dạng phối hợp Losartan-HCTZ không nên dùng cho những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine ≤ 30 mL/phút) hoặc những bệnh nhân bị suy gan.
- Theo các dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ huyết tương của Losartan gia tăng đáng kể ở những bệnh nhân bị xơ gan, nên xem xét sử dụng liều thấp cho những bệnh nhân có tiền sử bị suy gan. Vì thế, dạng phối hợp Losartan-HCTZ không nên dùng cho những bệnh nhân cần chuẩn độ liều lượng Losartan.
- Losartan có thể làm tăng urea huyết và creatinine huyết thanh ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc động mạch cho thấy nồng độ người chỉ có một thận. Những thay đổi này trong chức năng thận có thể phục hồi khi ngưng điều trị.
- **Sử dụng ở những phụ nữ cho con bú:** Chưa rõ Losartan có bài tiết qua sữa mẹ hay không. HCTZ xuất hiện trong sữa mẹ. Do khả năng gây ra những ảnh hưởng ở trẻ đang bú sữa mẹ, nên cần nhắc giữa việc ngưng cho con bú và ngưng sử dụng thuốc, tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.
- **Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:** chưa có dữ liệu để cập.

**TÁC DỤNG PHỤ**

Nhìn chung, việc điều trị với Losartan potassium - Hydrochlorothiazide được dung nạp tốt. Phần lớn các phản ứng phụ nhẹ, thoáng qua và không cần ngưng điều trị. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, việc ngưng điều trị do các phản ứng phụ trên lâm sàng trên nhóm bệnh nhân được điều trị với dạng phối hợp so với nhóm dùng chỉ được tương ứng là 2,8 % và 2,3 %.

Những phản ứng phụ sau được ghi nhận với Losartan-Hydrochlorothiazide:

- Toàn thân: Đau bụng, phù, suy nhược, nhức đầu.
- Tim mạch: Tim đập nhanh.
- Hệ tiêu hoá: Tiêu chảy, buồn nôn.
- Cơ xương: Đau lưng.
- Thận/kính/lâm thán: Chóng mặt.
- Hệ hô hấp: Khó thở, viêm xoang, viêm phế quản, viêm hầu, nhiễm trùng hô hấp trên.
- Da: Nổi mẩn.

Xin thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

**QUA LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

**Losartan potassium:** dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều hay gặp nhất có lẽ là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh đối giao cảm (đây thần kinh phế vị). Nếu hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, phải điều trị hỗ trợ. Cả Losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính đều không thể loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

**Hydrochlorothiazide:** 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: điều trị hỗ trợ triệu chứng. Rửa dạ dày nếu mới dùng thuốc. Có thể dùng than hoạt sau khi gây nôn. Nên đánh giá và điều chỉnh rối loạn nước và điện giải nhanh chóng.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

**Losartan potassium**

Khi sử dụng cùng lúc, những thuốc sau đây có thể tương tác với Losartan: Cimetidine - Tăng khoảng 18% AUC của Losartan có thể xảy ra nhưng không có ảnh hưởng trên dược động học của chất chuyển hoá có hoạt tính. Phenobarbital - Giảm khoảng 20% AUC của Losartan và AUC của chất chuyển hoá có hoạt tính. Rifampicin và Fluconazole - Giảm nồng độ chất chuyển hoá có hoạt tính của Losartan. Các thuốc lợi tiểu giữ Kali (như Spironolactone, Triamterene, Amiloride), các thuốc bổ sung Kali, hoặc các chất thay thế muối có chứa Kali - Tăng Kali trong huyết tương.

**Hydrochlorothiazide (HCTZ)**

Khi sử dụng cùng lúc, các thuốc sau có thể tương tác với HCTZ: Rượu, barbiturate, hoặc thuốc giảm đau gây nghiện - Có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế đứng. Các thuốc trị tiểu đường (các thuốc dạng uống và insulin) - Có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc điều trị tiểu đường. Thuốc giảm acid mật cholestyramine và colestipol - Hấp thụ HCTZ giảm khi có mặt các thuốc gắn acid mật trao đổi ion âm. Các liều đơn của colestyramine hoặc colestipol kết hợp với HCTZ làm giảm hấp thu của thuốc từ hệ tiêu hóa tương ứng 85 và 43%. Các corticosteroid, ACTH Gây mất điện giải mạnh, đặc biệt là hạ kali huyết. Các amine làm tăng huyết áp (như adrenaline) - Đáp ứng với các amine làm tăng huyết áp có thể giảm nhưng không đủ để ngăn ngừa việc sử dụng các thuốc này. Các thuốc giãn cơ vân, không khử cực (như tubocurarine) - Có thể tăng đáp ứng với các thuốc giãn cơ Lithium - Các thuốc lợi tiểu làm giảm độ thanh thải lithium và làm tăng nguy cơ ngộ độc lithium. Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) - NSAIDs có thể làm giảm tác động lợi tiểu, thải trừ natri qua nước tiểu, và điều trị cao huyết áp của HCTZ.

**TRÌNH BÀY:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM  
THUỐC NÀY CHỈ SỬ DỤNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG  
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Y KIẾN BÁC SĨ

Sản xuất tại:  
CÔNG TY TNHH UNITED INTERNATIONAL PHARMA  
WHO-GMP, GLP, GSP

Số 16 VSIP II, Đường số 7, Khu Công Nghiệp Việt Nam-Singapore II,  
Phường Hòa Phú, Thành Phố Thủ Đức Một, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam  
ĐT: 08 - 39621000

®Đăng ký nhãn hiệu United Laboratories, Inc.

PHÒNG QUẢN LÝ THUỐC  
PHÒNG QUẢN LÝ THUỐC  
Lỗ Minh Hùng