

53/86 G

**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 12 / 6 / 2014

## Lousartan - Box 1 blister x 10 tablets

**Composition:** each film-coated tablet contains: Losartan Potassium 50 mg and Hydrochlorothiazide 12.5 mg.  
**Indications, Contra-indications, Posology and Administration, Undesirable effects:** see package insert.  
**Storage:** Store below 30°C.  
**Keep out of the reach of children.**  
Sân xuất bởi: **Atlantic Pharma - Producoes Farmaceuticas, S.A.** (Fab. Abrunheira)  
Rua da Tapada Grande, no 2, 2710-089 Sintra, Portugal (Bồ Đào Nha)

**Rx-Thuốc kê đơn**

# Lousartan

Film-coated Tablets  
Losartan Potassium 50 mg +  
Hydrochlorothiazide 12.5 mg

**10 Tablets**

Oral Use  
Losartan Potassium 50 mg + Hydrochlorothiazide 12.5 mg  
Film-coated Tablets  
1 blister x 10 tablets

SDK: VN-XXXX-XX. Hoạt chất: Losartan Kali 50mg/ viên và Hydrochlorothiazide 12,5mg/ viên. Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim.  
NSX, HD, Số lô SX xem "Mfg. Date", "Exp. Date", "Batch No" trên bao bì. Bảo quản dưới 30°C. Để xa tầm tay trẻ em. Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng, tác dụng không mong muốn và các dấu hiệu cần lưu ý: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng. Các thông tin khác đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
DNNK: XXXXX.

**10 Tablets**

Film-coated Tablets  
Losartan Potassium 50 mg +  
Hydrochlorothiazide 12.5 mg

# Lousartan

Batch No:  
Mfg. Date:  
Exp. Date:

CÔNG TY  
CƠ PHÂN  
DƯỢC PHẨM  
PHA NÔ  
G. T. T. BÌNH TP. HỒ CHÍ MINH

## Lousartan - Box 6 blisters x 10 tablets



# Lousartan - Blister

Exp. Date:

Film-coated Tablets  
Losartan Potassium 50 mg +  
Hydrochlorothiazide 12.5 mg

Film-coated Tablets  
Losartan Potassium 50 mg +  
Hydrochlorothiazide 12.5 mg

Film-coated Tabl  
Losartan Potassium 5  
Hydrochlorothiazide 1

Mfg. by: Atlantic Pharma - Producoes Farmaceuticas, S.A. - Portugal

Batch No:

blents  
50 mg +  
12.5 mg

Film-coated Tablets  
Losartan Potassium 50 mg +  
Hydrochlorothiazide 12.5 mg

Film-coated Tablets  
Losartan Potassium 50 mg +  
Hydrochlorothiazide 12.5 mg



Handwritten red text, possibly a date or signature.

53/86

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.**

## **LOUSARTAN**

**Viên nén bao phim**

### **Thành phần:**

Mỗi viên nén bao phim chứa:

- **Hoạt chất:** Losartan kali 50mg và hydrochlorothiazid 12,5mg.
- **Tà dược:** Magnesi stearat, cellulose vi tinh thể, hydroxypropyl cellulose, tinh bột ngô tiền gelatin hoá, lactose monohydrat, opadry Y-I-7000 trắng [bao gồm: titan dioxit (E171), macrogol 400, hypromelose 2910 (5 cps)].

### **Đặc tính dược lực học:**

Phân loại dược lý: Dạng thuốc phối hợp chứa một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và một thuốc lợi tiểu. Mã ATC: C09DA01.

**Losartan-hydrochlorothiazid (HCTZ):** Các thành phần của Lousartan đã được ghi nhận là có tác dụng hiệp đồng làm hạ huyết áp, giảm huyết áp mạnh hơn từng thành phần đơn độc. Đây được cho là kết quả của tác dụng bổ trợ của các thành phần. Hơn nữa, do kết quả của tác dụng lợi tiểu, hydrochlorothiazid làm tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng tiết aldosteron, giảm kali huyết thanh và tăng nồng độ angiotensin II. Sử dụng losartan gây chẹn tất cả các tác dụng dược lý liên quan của angiotensin II và nhờ ức chế aldosteron, losartan có thể làm giảm tình trạng mất kali do tác dụng của thuốc lợi tiểu. Losartan đã được ghi nhận là có tác dụng làm giảm acid uric mức độ nhẹ và thoáng qua. Hydrochlorothiazid đã được ghi nhận là làm tăng acid uric mức độ vừa. Phối hợp losartan và hydrochlorothiazid có thể làm giảm tình trạng tăng acid uric máu do thuốc lợi tiểu. Tác dụng chống tăng huyết áp của Lousartan kéo dài trong thời gian 24 giờ. Trong các nghiên cứu lâm sàng trong thời gian kéo dài ít nhất 1 năm, tác dụng chống tăng huyết áp được duy trì khi tiếp tục điều trị. Ngoại trừ tác dụng làm giảm rõ rệt huyết áp, sử dụng Lousartan không gây ra ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nào đến nhịp tim. Trong các thử nghiệm lâm sàng, sau 12 tuần điều trị bằng losartan 50 mg/hydrochlorothiazid 12,5 mg, huyết áp tâm trương đáy khi ngồi giảm trung bình 13,2 mmHg. Lousartan có hiệu quả trong việc làm giảm huyết áp ở nam giới và nữ giới, ở bệnh nhân da đen và không phải da đen, ở bệnh nhân trẻ tuổi (< 65 tuổi) và cao tuổi (≥ 65 tuổi) và hiệu quả với tất cả các mức độ tăng huyết áp.

**Losartan:** Losartan là thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (típ AT1) dạng tổng hợp dùng đường uống. Angiotensin II, một chất gây co mạch mạnh, là hormon hoạt động chính của hệ renin-angiotensin và đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh của tăng huyết áp. Angiotensin II gắn với thụ thể AT1 ở nhiều mô (như cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận, thận và tim), gây ra một số tác dụng sinh học quan trọng như co mạch và giải phóng aldosteron. Angiotensin II cũng kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn. Losartan chẹn chọn lọc thụ thể AT1. Trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*, losartan và dạng chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính dược lý (E-3174) chẹn tất cả các tác dụng dược lý liên quan của angiotensin II, bất kể nguồn gốc hoặc con đường tổng hợp. Losartan không có tác dụng chủ vận, không ức chế các thụ thể hormon khác hay các kênh ion quan trọng trong điều hòa tim mạch. Ngoài ra, losartan không ức chế ACE (kinase II), là enzym phân hủy bradykinin. Do vậy, thuốc không làm tăng tần suất các phản ứng bất lợi qua trung gian bradykinin. Trong quá trình sử dụng losartan, tình trạng mất tác dụng hồi tác âm của angiotensin II lên phản ứng tiết renin, làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương (PRA). Tăng PRA dẫn đến tăng angiotensin II trong huyết tương. Mặc dù tăng, nhưng hoạt tính chống tăng huyết áp và ức chế nồng độ aldosteron trong huyết tương vẫn được duy trì, cho thấy hiệu quả chẹn thụ thể angiotensin II. Sau khi ngừng sử dụng losartan, các trị số PRA và angiotensin II trở về mức trước điều trị trong vòng 3 ngày. Cả losartan và chất chuyển hóa chính của nó đều có ái lực với thụ thể AT1 mạnh hơn nhiều so với AT2. Dạng chuyển hóa có

hoạt tính thì mạnh gấp 10 – 40 lần so với losartan khi so sánh theo khối lượng. Trong một nghiên cứu được thiết kế riêng biệt để đánh giá tỷ lệ ho ở bệnh nhân điều trị bằng losartan so với bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE, tỷ lệ ho ghi nhận được ở bệnh nhân dùng losartan và hydrochlorothiazid tương tự và thấp hơn rõ rệt so với ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Ngoài ra, trong một phân tích tổng quát 16 thử nghiệm lâm sàng mù đôi trên 4.131 bệnh nhân, tỷ lệ ho được tự báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng losartan (3,1%) tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược (2,6%) hoặc hydrochlorothiazid (4,1%), trong khi tỷ lệ này đối với thuốc ức chế ACE là 8,8%. Ở bệnh nhân tăng huyết áp không kèm theo đái tháo đường có protein niệu, sử dụng kali losartan làm giảm đáng kể protein niệu, phân suất thải albumin và IgG. Losartan duy trì tốc độ lọc cầu thận và làm giảm phân số lọc cầu thận. Thông thường, losartan làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh (thường < 0,4 mg/dL), duy trì khi điều trị kéo dài. Losartan không ảnh hưởng đến phản xạ tự động và không ảnh hưởng kéo dài đến norepinephrin trong huyết tương. Ở bệnh nhân suy thất trái, các mức liều 25 mg và 50 mg losartan cho tác dụng tích cực trên huyết động và nội tiết tố thần kinh, biểu hiện bằng tăng chỉ số tim và giảm áp lực mao mạch phổi hít, sức cản mạch toàn thân, huyết áp động mạch toàn thân trung bình, nhịp tim, làm giảm nồng độ aldosteron và norepinephrin trong tuần hoàn. Mức độ tụt huyết áp liên quan đến liều dùng ở bệnh nhân suy tim.

- *Các nghiên cứu về tăng huyết áp:* Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, sử dụng losartan ngày một lần cho bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát mức độ nhẹ và trung bình cho thấy giảm có ý nghĩa thống kê huyết áp tâm thu và tâm trương. Đo huyết áp 24 giờ so với 5-6 giờ sau khi dùng thuốc cho thấy tác dụng giảm huyết áp trong suốt 24 giờ và vẫn giữ được nhịp ngày đêm tự nhiên. Tác dụng hạ huyết áp tại thời điểm cuối cùng của khoảng cách giữa các liều bằng 70 – 80% tác dụng ghi nhận được 5-6 giờ sau khi dùng thuốc. Ngừng sử dụng losartan ở bệnh nhân tăng huyết áp không làm tăng huyết áp đột ngột (hiện tượng dội ngược). Mặc dù có tác dụng làm giảm mạnh huyết áp, losartan không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến nhịp tim. Losartan có hiệu quả như nhau ở nam giới và nữ giới, giữa bệnh nhân trẻ tuổi (dưới 65 tuổi) và cao tuổi.

- *Nghiên cứu LIFE:* “Sử dụng Losartan để làm giảm huyết áp” (LIFE) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù ba, có đối chứng với hoạt chất trên 9.193 bệnh nhân tăng huyết áp tuổi từ 55 đến 80 bị phì đại thất trái trên ECG. Bệnh nhân được dùng ngẫu nhiên losartan 50 mg ngày một lần hoặc atenolol 50 mg ngày một lần. Nếu không đạt được huyết áp mục tiêu (< 140/90 mmHg), đầu tiên hydrochlorothiazid (12,5 mg) được sử dụng thêm và nếu cần, liều losartan hoặc atenolol sau đó được tăng lên 100 mg ngày một lần. Ngoại trừ thuốc ức chế ACE, các thuốc chống tăng huyết áp khác, đối kháng angiotensin II hoặc chẹn beta cũng được sử dụng thêm nếu cần để đạt được huyết áp mục tiêu. Thời gian theo dõi trung bình là 4,8 năm. Tiêu chí nghiên cứu chính là tổng hợp tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong do tim mạch được xác định bằng mức giảm tổng hợp tỉ lệ về tử vong do tim mạch, đột quy và nhồi máu cơ tim. Huyết áp giảm rõ rệt với mức tương tự nhau ở hai nhóm. Điều trị bằng losartan làm giảm 13,0% nguy cơ ( $p=0,021$ ; khoảng tin cậy 95% là 0,77-0,98) so với atenolol đối với những bệnh nhân đạt tiêu chí nghiên cứu chính. Kết quả này chủ yếu là do thuốc làm giảm tỉ lệ đột quy. Sử dụng losartan làm giảm nguy cơ đột quy 25% so với atenolol ( $p=0,001$ ; khoảng tin cậy 95% là 0,63 – 0,89). Tỉ lệ tử vong do tim mạch và nhồi máu cơ tim không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm.

*Hydrochlorothiazid:* Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu thiazid. Cơ chế chống tăng huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazid chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Các thiazid tác động lên cơ chế tái hấp thu điện giải ở ống thận, trực tiếp làm tăng đào thải natri và clor với lượng gần bằng nhau. Tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin trong huyết tương và tăng tiết aldosteron, kết quả là làm tăng đào thải kali và bicarbonat qua đường niệu, làm giảm kali trong huyết thanh. Liên kết renin-aldosteron được thực hiện qua trung gian angiotensin II, do đó, sử dụng đồng thời một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có xu hướng đảo ngược tình trạng đào thải kali do thuốc lợi tiểu thiazid. Sau khi uống, tác dụng lợi tiểu bắt đầu trong vòng 2 giờ, đạt đỉnh sau khoảng 4 giờ và kéo dài 6 đến 12 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài tới 24 giờ.

**Đặc tính dược động học:**

Hấp thu:

- *Losartan*: Sau khi uống, losartan được hấp thu tốt và bị chuyển hóa lần đầu, tạo thành dạng chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính và các chất chuyển hóa không có hoạt tính khác. Sinh khả dụng toàn thân của dạng viên nén losartan là khoảng 33%. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan và dạng chuyển hóa có hoạt tính đạt được lần lượt tại thời điểm 1 giờ và 3-4 giờ kể từ lúc dùng thuốc. Nồng độ losartan trong huyết tương không bị ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng khi thuốc được uống trong bữa ăn tiêu chuẩn.

Phân bố:

- *Losartan*: Cả losartan và dạng chuyển hóa có hoạt tính đều có tỉ lệ liên kết với protein huyết tương  $\geq 99\%$ , chủ yếu là gắn với albumin. Thể tích phân bố của losartan là 34 lít. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy losartan ít đi qua hàng rào máu não.

- *Hydrochlorothiazid*: Hydrochlorothiazid vượt qua được nhau thai nhưng không đi qua được hàng rào máu não và được tiết vào sữa mẹ.

Chuyển hóa:

- *Losartan*: Khoảng 14% liều losartan dùng theo đường tiêm hoặc uống được biến đổi thành dạng chuyển hóa có hoạt tính. Sau khi uống và tiêm kali losartan được đánh dấu bằng nguyên tử phóng xạ  $^{14}\text{C}$ , hoạt tính phóng xạ lưu hành trong huyết tương chủ yếu là do losartan và dạng chuyển hóa có hoạt tính. Một lượng rất nhỏ losartan chuyển thành dạng chuyển hóa có hoạt tính được ghi nhận ở khoảng 1% bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Ngoài dạng chuyển hóa có hoạt tính, các chất chuyển hóa không có hoạt tính cũng được tạo ra, bao gồm hai chất chính hình thành từ phản ứng hydroxyl hóa nhóm butyl ở mạch bên và một chất phụ là sản phẩm của quá trình liên hợp glucuronid với N-2 tetrazol.

Thải trừ:

- *Losartan*: Độ thanh thải của losartan và dạng chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương lần lượt là 600 mL/phút và 50 mL/phút. Độ thanh thải losartan và dạng chuyển hóa có hoạt tính qua thận tương ứng là khoảng 74 mL/phút và 26 mL/phút. Khi sử dụng theo đường uống, khoảng 4% liều losartan được đào thải dưới dạng không biến đổi qua nước tiểu và gần 6% liều dùng được bài tiết dưới dạng chuyển hóa có hoạt tính. Dược động của losartan và dạng chuyển hóa có hoạt tính là tuyến tính với các mức liều lên tới 200 mg. Sau khi uống, nồng độ losartan và dạng chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương giảm theo hàm mũ với các trị số thời gian bán thải cuối lần lượt là gần 2 giờ và 6-9 giờ. Khi dùng liều 100 mg, ngày một lần không xảy ra tình trạng tích lũy losartan hoặc dạng chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương. Cả bài tiết qua mật và nước tiểu đều đóng góp vào quá trình thải trừ losartan và các chất chuyển hóa. Sau khi uống losartan được đánh dấu bằng nguyên tử phóng xạ  $^{14}\text{C}$  ở người, khoảng 35% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 58% trong phân.

- *Hydrochlorothiazid*: Hydrochlorothiazid không bị chuyển hóa mà được thải trừ nhanh qua thận. Khi theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương trong ít nhất 24 giờ, thời gian bán thải của thuốc trong huyết tương dao động từ 5,6 đến 14,8 giờ. Ít nhất 61% liều uống được đào thải nguyên vẹn trong vòng 24 giờ.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

- *Losartan-hydrochlorothiazid*: Nồng độ losartan và dạng chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương cũng như độ hấp thu hydrochlorothiazid ở bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp không có sự khác biệt đáng kể so với ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

- *Losartan*: Ở bệnh nhân xơ gan mức độ nhẹ hoặc trung bình do rượu, sau khi uống, nồng độ losartan và dạng chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương cao gấp lần lượt là 5 lần và 1,7 lần so với ở người tình nguyện là nam giới khỏe mạnh.

Cả losartan và dạng chuyển hóa có hoạt tính đều không bị loại khỏi tuần hoàn qua thẩm phân máu.

**Chỉ định điều trị:**

Losartan được chỉ định để điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở những bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng bằng losartan hoặc hydrochlorothiazid đơn độc.



### **Liều lượng và cách dùng:**

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

Nên uống cả viên Lousartan với một cốc nước.

Có thể sử dụng Lousartan trong hoặc ngoài bữa ăn.

**Tăng huyết áp:** Không nên sử dụng losartan và hydrochlorothiazid như liệu pháp điều trị ban đầu, chỉ sử dụng cho những bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng bằng losartan hoặc hydrochlorothiazid đơn độc. Khuyến cáo dò liều với từng thành phần (losartan và hydrochlorothiazid). Khi thích hợp trên lâm sàng, có thể cân nhắc chuyển từ đơn liệu pháp sang sử dụng dạng thuốc phối hợp ở những bệnh nhân mà huyết áp chưa được kiểm soát thỏa đáng. Liều duy trì thông thường là 1 viên Lousartan 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg), ngày 1 lần. Với bệnh nhân không đáp ứng thỏa đáng với Lousartan 50 mg/12,5 mg, có thể tăng liều lên 1 viên Lousartan 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg), ngày 1 lần. Liều tối đa là 1 viên Lousartan 100 mg/25 mg, ngày 1 lần. Thông thường, tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc đạt được trong vòng 3 đến 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Viên Lousartan 100/12,5 (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) dành hiệu chỉnh liều cho những bệnh nhân cần phải kiểm soát thêm huyết áp.

**Sử dụng cho bệnh nhân suy thận và thẩm phân máu:** Không cần hiệu chỉnh liều ban đầu cho bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin từ 30–50 ml/phút). Không khuyến cáo sử dụng viên nén losartan và hydrochlorothiazid cho bệnh nhân thẩm phân máu. Không được sử dụng viên nén Losartan/HCTZ cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) (xem mục Chống chỉ định).

**Sử dụng cho bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch:** Cần điều chỉnh lại thể tích và/hoặc tình trạng mất natri trước khi sử dụng viên nén Losartan/HCTZ.

**Sử dụng cho bệnh nhân suy gan:** Chống chỉ định Losartan/HCTZ cho bệnh nhân suy gan nặng (xem mục Chống chỉ định).

**Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi:** Thông thường, không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi.

**Sử dụng cho trẻ em và thiếu niên (< 18 tuổi):** Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc trên đối tượng bệnh nhân là trẻ em và thiếu niên. Do đó, không nên dùng losartan/hydrochlorothiazid cho trẻ em và thiếu niên.

### **Chống chỉ định:**

- Quá mẫn với losartan, các dẫn chất sulphonamid (như hydrochlorothiazid) hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.
- Hạ kali huyết hoặc tăng calci huyết kháng trị.
- Suy gan nặng; ứ mật và tắc nghẽn đường mật.
- Hạ natri huyết dai dẳng.
- Tăng acid uric máu/gút có biểu hiện triệu chứng.
- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kì (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và mục Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú).
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
- Vô niệu.
- Chống chỉ định dùng đồng thời với aliskiren ở bệnh nhân đang thảo luận

### **Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng:**

- **Losartan:**

+ **Phù mạch:** Bệnh nhân có tiền sử phù mạch (sung mắt, môi, họng và/hoặc lưỡi) cần được giám sát chặt chẽ (xem mục Tác dụng không mong muốn).

+ **Tụt huyết áp và giảm thể tích nội mạch:** Tụt huyết áp triệu chứng, đặc biệt là sau khi sử dụng liều đầu tiên, có thể xảy ra ở bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc mất natri do sử dụng thuốc lợi tiểu mạnh,



áp dụng chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy và nôn. Cần kiểm soát các tình trạng này trước khi sử dụng viên nén Lousartan (xem mục Liều lượng và cách dùng và mục Chống chỉ định).

+ *Mất cân bằng điện giải*: Mất cân bằng điện giải hay gặp ở bệnh nhân suy thận, có hoặc không kèm theo đái tháo đường và cần phải lưu ý. Do đó, cần giám sát chặt chẽ nồng độ kali trong huyết tương và độ thanh thải creatinin; đặc biệt là ở bệnh nhân suy tim và có độ thanh thải creatinin từ 30-50 ml/phút. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, các thuốc bổ sung kali và các chất thay thế muối có chứa kali cùng với losartan/hydrochlorothiazid (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

+ *Suy gan*: Dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ losartan trong huyết tương tăng lên rõ rệt ở bệnh nhân xơ gan, cần thận trọng khi sử dụng Lousartan cho bệnh nhân có tiền sử suy gan mức độ nhẹ đến trung bình. Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng losartan cho bệnh nhân suy gan nặng. Do đó, chống chỉ định Lousartan cho bệnh nhân suy gan nặng (xem mục Liều lượng và cách dùng, Chống chỉ định và Dược động học).

+ *Suy thận*: Do hệ quả của tác dụng ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, tình trạng thay đổi chức năng thận, kể cả suy thận đã được ghi nhận (đặc biệt là ở những bệnh nhân mà chức năng thận phụ thuộc hệ renin-angiotensin-aldosteron như bệnh nhân suy tim nặng hoặc bị rối loạn chức năng thận từ trước). Tương tự như khi sử dụng các thuốc khác tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosteron, tình trạng tăng urê máu và creatinin huyết thanh cũng đã được ghi nhận ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận trên thận độc nhất; những thay đổi chức năng thận này có thể hồi phục khi ngừng điều trị. Cần thận trọng khi sử dụng losartan cho bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận trên thận độc nhất.

+ *Ghép thận*: Chưa có kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân vừa ghép thận.

+ *Cường aldosteron nguyên phát*: Bệnh nhân cường aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp tác dụng thông qua ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, không khuyến cáo sử dụng viên nén Lousartan cho những bệnh nhân này.

+ *Bệnh mạch vành và bệnh mạch não*: Giống như bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, tình trạng giảm huyết áp quá mức ở bệnh nhân mắc bệnh tim và bệnh mạch não do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

+ *Suy tim*: Tương tự như khi sử dụng các thuốc khác tác dụng trên hệ renin-angiotensin, bệnh nhân suy tim có hoặc không kèm theo suy thận có thể có nguy cơ tụt huyết áp nặng và suy thận (thường cấp tính).

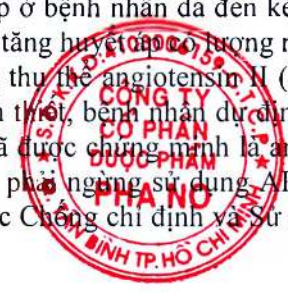
+ *Hẹp động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn*: Tương tự như các thuốc giãn mạch khác, cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng Lousartan cho bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ và van hai lá hoặc mắc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

+ *Yếu tố chủng tộc*: Tương tự như các thuốc ức chế men chuyển angiotensin khác, losartan và các thuốc đối kháng angiotensin có hiệu quả hạ huyết áp ở bệnh nhân da đen kém hơn so với các nhóm bệnh nhân khác, có thể là do đa số bệnh nhân da đen tăng huyết áp có nồng độ renin thấp hơn.

+ *Thai kì*: Không nên sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (ARA) trong thai kì. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng ARA được cân nhắc là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai cần chuyển sang sử dụng các thuốc chống tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn khi sử dụng trong thai kì. Khi bệnh nhân được xác định là mang thai, phải ngừng sử dụng ARA ngay lập tức, và nếu thích hợp, nên bắt đầu dùng thuốc thay thế (xem mục Chống chỉ định và Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú).

#### - *Hydrochlorothiazid*:

+ *Tụt huyết áp và mất cân bằng nước/điện giải*: Giống như tất cả các thuốc chống tăng huyết áp khác, tình trạng tụt huyết áp triệu chứng có thể xảy ra ở một số bệnh nhân. Cần theo dõi các dấu hiệu mất cân bằng nước hoặc điện giải của bệnh nhân trên lâm sàng như mất dịch, hạ natri máu, nhiễm kiềm giảm clor huyết, giảm maggesi huyết hoặc giảm kali huyết có thể xảy ra trong các đợt tiêu chảy hoặc nôn. Cần định kì kiểm tra nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh sau những khoảng thời





gian thích hợp ở những bệnh nhân này. Tình trạng giảm natri huyết do máu bị pha loãng có thể xảy ra ở bệnh nhân bị phù vào lúc thời tiết nóng bức.

+ *Ảnh hưởng đến chuyển hóa và nội tiết:* Sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Cần hiệu chỉnh liều của các thuốc chống đái tháo đường kể cả insulin (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Tình trạng đái tháo đường tiềm ẩn có thể chuyển sang biểu hiện trong khi điều trị bằng thiazid. Các thiazid có thể làm giảm đào thải calci qua nước tiểu và làm tăng nhẹ nồng độ calci huyết thanh theo từng đợt. Tăng calci máu rõ rệt có thể là biểu hiện của tình trạng cường tuyến cận giáp ẩn. Nên ngừng sử dụng thiazid trước khi tiến hành các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp. Tình trạng tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có thể có liên quan đến việc sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid. Thiazid có thể thúc đẩy tình trạng tăng acid uric máu và/hoặc gút ở một số bệnh nhân. Do losartan làm giảm acid uric, sử dụng losartan phối hợp với hydrochlorothiazid làm giảm tình trạng tăng acid uric máu do thuốc lợi tiểu.

+ *Suy gan:* Cần thận trọng khi sử dụng các thiazid cho bệnh nhân suy gan hoặc mắc bệnh gan tiến triển do thuốc có thể gây ứ mật trong gan và do những thay đổi về cân bằng nước và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan. Chống chỉ định Losartan cho bệnh nhân suy gan nặng (xem mục Chống chỉ định và mục Đặc tính dược động học).

+ *Các phản ứng khác:* Ở bệnh nhân sử dụng thiazid, có thể xảy ra các phản ứng quá mẫn dù bệnh nhân có hay không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Tình trạng nặng thêm hoặc hoạt hóa lupus ban đỏ hệ thống đã được ghi nhận khi sử dụng các thiazid.

+ *Tá dược:* Thành phần viên nén Losartan có chứa lactose. Bệnh nhân mắc các bệnh hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu men Lapp-lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

#### **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác:**

*Losartan:* Rifampicin và fluconazol đã được ghi nhận là làm giảm nồng độ dạng chuyển hóa có hoạt tính của losartan. Hệ quả lâm sàng của tương tác này chưa được đánh giá. Tương tự như các thuốc ức chế angiotensin II hoặc tác dụng của angiotensin II, sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, triamteren, amilorid), các thuốc bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali có thể làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh. Do đó, không nên sử dụng đồng thời các thuốc này cùng với losartan. Giống như khi sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến đào thải natri, đào thải lithium cũng có thể giảm. Vì vậy, cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong huyết thanh nếu các muối lithium được sử dụng đồng thời với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Khi sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II cùng với NSAID (như các thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic ở liều dùng chống viêm và các NSAID không chọn lọc), tác dụng chống tăng huyết áp có thể bị giảm. Dùng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu cùng với NSAID có thể làm tăng nguy cơ giảm chức năng thận kể cả suy thận cấp, và làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh, nhất là ở bệnh nhân bị giảm chức năng thận trước đó. Cần thận trọng khi dùng phối hợp các thuốc này, đặc biệt là ở bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cần được bổ sung đủ nước và lưu ý theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu dùng đồng thời các thuốc này và kiểm tra định kỳ sau đó. Ở một số bệnh nhân bị giảm chức năng thận đang được điều trị bằng các thuốc chống viêm không steroid kể cả các thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2, sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có thể làm xấu thêm chức năng thận. Những ảnh hưởng này có thể hồi phục. Các thuốc khác gây hạ huyết áp như thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần, baclofen, amifostin: sử dụng đồng thời những thuốc này với các thuốc làm giảm huyết áp, dù đây là tác dụng chính hay phụ, có thể làm tăng nguy cơ tụt huyết áp.

*Hydrochlorothiazid:* Khi sử dụng đồng thời, các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid:

- *Rượu, barbiturat, thuốc ngủ hoặc chống trầm cảm:* Có thể xảy ra nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.

*Các thuốc chống đái tháo đường (các thuốc dùng theo đường uống và insulin):* Sử dụng thiazid có thể ảnh hưởng đến dung nạp glucose. Có thể phải hiệu chỉnh liều của thuốc chống đái tháo đường.

Cần thận trọng khi sử dụng metformin do nguy cơ nhiễm toan lactic với nguyên nhân có thể là suy chức năng thận do hydrochlorothiazid.

- Các thuốc chống tăng huyết áp khác: Tác dụng hiệp đồng.
- Cholestyramin và colestipol resins: Mức độ hấp thu hydrochlorothiazid có thể giảm khi có mặt các resin trao đổi anion. Liều đơn cholestyramin hoặc colestipol resins sẽ gắn kết với hydrochlorothiazid và làm giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa với tỉ lệ tương ứng là 85% và 43%.
- Corticosteroid, ACTH: Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.
- Các amin co mạch (như adrenalin): Hydrochlorothiazid có thể làm giảm đáp ứng với các amin co mạch nhưng không đến mức phải ngừng dùng thuốc.
- Các thuốc giãn cơ xương, không khử cực (như tubocurarin): Hydrochlorothiazid có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.
- Lithium: Các thuốc lợi tiểu làm giảm thanh thải lithium qua thận và làm tăng nguy cơ nhiễm độc lithium; do đó không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc này.
- Các thuốc điều trị gút (probenecid, sulfipyrazon và allopurinol): Việc hiệu chỉnh liều của các thuốc làm giảm acid uric có thể cần thiết do hydrochlorothiazid có nguy cơ làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh. Có thể cần tăng liều probenecid hoặc sulfipyrazon. Sử dụng đồng thời với thiazid có thể làm tăng tỷ lệ gặp các phản ứng quá mẫn với allopurinol.
- Các thuốc kháng cholinergic (như atropin, biperiden): Làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu thiazid do làm giảm nhu động tiêu hóa và giảm tốc độ làm rỗng dạ dày.
- Các thuốc gây độc tế bào (như cyclophosphamid, methotrexat): Thiazid có thể làm giảm bài tiết các thuốc gây độc tế bào qua thận và làm nặng thêm tác dụng ức chế tủy xương.
- Salicylat: Trong trường hợp sử dụng liều cao salicylat, hydrochlorothiazid có thể làm tăng độc tính của các salicylat trên hệ thần kinh trung ương.
- Methyldopa: Đã ghi nhận các trường hợp đơn lẻ bị thiếu máu tán huyết khi sử dụng đồng thời hydrochlorothiazid và methyldopa.
- Cyclosporin: Sử dụng đồng thời cyclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và các biến chứng dạng gút của hydrochlorothiazid.
- Các glycosid tim: Tình trạng giảm kali huyết hoặc giảm magnesi huyết do thiazid có thể tạo điều kiện cho tình trạng loạn nhịp tim do digitalis.
- Các thuốc bị ảnh hưởng bởi tình trạng rối loạn kali huyết thanh: Cần định kỳ kiểm tra nồng độ kali huyết thanh và điện tâm đồ (ECG) khi Losartan/hydrochlorothiazid được sử dụng đồng thời với các thuốc bị ảnh hưởng bởi tình trạng rối loạn kali huyết thanh (như glycosid tim và các thuốc chống loạn nhịp) và với các thuốc gây ra hiện tượng xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất) sau đây. Giảm kali huyết là yếu tố gây ra hiện tượng xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất).
- + Các thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (như quinidin, hydroquinidin, disopyramid).
- + Các thuốc chống loạn nhịp nhóm III (như amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- + Một số thuốc chống loạn thần (như thioridazin, chlopromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, thioridol, droperidol).
- + Các thuốc khác (như bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin dùng theo đường tĩnh mạch, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin dùng theo đường tĩnh mạch).
- Các muối calci: Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ calci trong huyết thanh do giảm bài tiết calci. Nếu các thuốc bổ sung calci được kê đơn, cần theo dõi nồng độ calci trong huyết thanh và hiệu chỉnh liều calci theo đó.
- Xét nghiệm cận lâm sàng: Do tác động của các thiazid đến chuyển hóa calci, các thuốc này có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng cận giáp (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).
- Carbamazepin: Nguy cơ hạ natri huyết triệu chứng. Cần theo dõi các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

- Các thuốc cản quang chứa iod: Trong trường hợp mất nước do dùng thuốc lợi tiểu, nguy cơ suy thận cấp có thể tăng lên, đặc biệt là khi sử dụng liều cao thuốc cản quang chứa iod. Bệnh nhân cần được bù nước trước khi sử dụng.

- Amphotericin B (dùng theo đường tiêm), corticosteroid, ACTH hoặc các thuốc nhuận tràng kích thích: Hydrochlorothiazid có thể làm nặng thêm tình trạng mất cân bằng điện giải, đặc biệt là hạ kali huyết.

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

- Phụ nữ có thai: Không khuyến cáo sử dụng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARA) trong ba tháng đầu của thai kì (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Chống chỉ định ARA trong kì giữa và kì cuối của thai kì (xem mục Chống chỉ định và Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Bằng chứng dịch tễ về nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với các thuốc ức chế men chuyển ACE trong 3 tháng đầu của thai kì chưa được kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ trường hợp tăng nhẹ nguy cơ. Trong khi chưa có dữ liệu dịch tễ có đối chứng về nguy cơ của các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARA), các nguy cơ tương tự có thể xảy ra đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng ARA được cân nhắc là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai cần chuyển sang sử dụng các thuốc chống tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn khi sử dụng trong thai kì. Khi bệnh nhân được xác định là mang thai, phải ngừng sử dụng ARA ngay lập tức, và nếu thích hợp, nên bắt đầu dùng thuốc thay thế. Phơi nhiễm với ARA trong kì giữa và kì cuối của thai kì đã được biết là gây nhiễm độc đối với thai khi sử dụng trên người (giảm chức năng thận, thiếu ôi, hóa xương sọ chậm) và nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, tụt huyết áp, tăng kali huyết). Nếu xảy ra phơi nhiễm ARA trong kì giữa của thai kì, khuyến cáo kiểm tra chức năng thận và sọ bằng siêu âm. Trẻ sơ sinh có mẹ đã sử dụng ARA cần được giám sát chặt chẽ tình trạng tụt huyết áp (xem thêm các mục Chống chỉ định và Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Chưa có đủ kinh nghiệm về việc sử dụng hydrochlorothiazid trong thai kì, đặc biệt trong 3 tháng đầu. Các nghiên cứu trên động vật cũng chưa đầy đủ. Hydrochlorothiazid vượt qua được hàng rào nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng của hydrochlorothiazid, việc sử dụng thuốc này trong kì giữa và kì cuối của thai kì có thể làm giảm lưu lượng máu qua tử cung-nhau thai và gây ra các tác động đối với thai và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn điện giải và giảm tiểu cầu. Không nên sử dụng hydrochlorothiazid trong trường hợp phù khi mang thai, tăng huyết áp hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và lưu lượng máu qua tử cung-nhau thai mà không mang lại lợi ích nào cho bệnh nhân. Không nên sử dụng hydrochlorothiazid cho phụ nữ tăng huyết áp nguyên phát, trừ khi không có thuốc thay thế.

- Phụ nữ cho con bú: Chưa có thông tin về việc sử dụng Lousartan trong thời kì cho con bú. Hydrochlorothiazid được tiết vào sữa. Do đó, không khuyến cáo sử dụng Lousartan trong khi cho con bú và nên cân nhắc sử dụng các thuốc thay thế đã được chứng minh là an toàn khi sử dụng trong thời kì cho con bú.

#### **Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:**

Chưa tiến hành nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng đối tượng bệnh nhân có thể gặp chóng mặt hoặc buồn ngủ khi sử dụng thuốc chống tăng huyết áp, đặc biệt là lúc bắt đầu điều trị hoặc tăng liều.

#### **Tác dụng không mong muốn:**

Các tác dụng bất lợi sau đây được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất với quy ước như sau:

Rất hay gặp:  $\geq 1/10$

Hay gặp:  $\geq 1/100, < 1/10$

Ít gặp:  $\geq 1/1000, \leq 1/100$

Hiếm gặp:  $\geq 1/10000, \leq 1/1000$

Rất hiếm gặp:  $\leq 1/10000$

Chưa rõ tần suất:  $\leq 1/10000$  (chưa thể ước lượng được tần suất từ dữ liệu hiện có).



Trong các thử nghiệm lâm sàng với muối kali losartan và hydrochlorothiazid, không ghi nhận phản ứng bất lợi bất thường nào của dạng phối hợp 2 thuốc. Các phản ứng bất lợi đều nằm trong giới hạn những phản ứng đã được ghi nhận với kali losartan và/hoặc hydrochlorothiazid.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng để điều trị tăng huyết áp nguyên phát, chóng mặt là phản ứng bất lợi duy nhất mà tần suất ở nhóm dùng thuốc cao hơn so với nhóm dùng giả dược, xuất hiện ở khoảng 1% bệnh nhân sử dụng losartan và hydrochlorothiazid.

Ngoài các phản ứng này còn có những phản ứng bất lợi được ghi nhận sau khi đưa thuốc ra thị trường sau đây:

*Rối loạn gan mật:*

Hiếm gặp: Viêm gan.

*Xét nghiệm:*

Hiếm gặp: Tăng kali huyết, tăng ALT.

Các phản ứng bất lợi đã được ghi nhận với từng thành phần và có thể gặp phải khi sử dụng dạng phối hợp kali losartan/hydrochlorothiazid như sau:

- *Losartan:*

*Rối loạn máu và hệ bạch huyết:*

Ít gặp: Thiếu máu, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, vết bầm máu, tan máu.

*Rối loạn hệ miễn dịch:*

Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ, phù mạch, mày đay.

*Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:*

Ít gặp: Chán ăn, gút.

*Rối loạn tâm thần:*

Hay gặp: Mất ngủ.

Ít gặp: Lo âu, rối loạn lo âu, rối loạn hoang loạn, lú lẫn, trầm cảm, mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ, ngủ gà, giảm trí nhớ.

*Rối loạn hệ thần kinh:*

Hay gặp: Đau đầu, chóng mặt.

Ít gặp: Bồn chồn, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại vi, run, đau nửa đầu, ngất.

*Rối loạn mắt:*

Ít gặp: Mờ mắt, nóng/nhức mắt, viêm kết mạc, giảm thị lực.

*Rối loạn tai và mê lộ:*

Ít gặp: Chóng mặt, ù tai.

*Rối loạn tim:*

Ít gặp: Tụt huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng, đau xương ức, đau thắt ngực, block nhĩ thất độ II, tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, trống ngực, loạn nhịp tim (nhịp nhĩ, nhịp xoang chậm, nhịp tim nhanh, nhịp nhanh thất, rung thất).

*Rối loạn mạch:*

Ít gặp: Viêm mạch máu.

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:*

Hay gặp: Ho, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nghẹt mũi, viêm xoang, rối loạn xoang.

Ít gặp: Khó chịu ở họng, viêm họng, viêm thanh quản, khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, tắc nghẽn hô hấp.

*Rối loạn tiêu hóa:*

Hay gặp: Đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu

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

*Rối loạn gan-mật:*

Chưa rõ tần suất: Bất thường chức năng gan.

*Rối loạn da và mô mềm:*

Ít gặp: Rụng tóc, viêm da, khô da, hồng ban, đỏ bừng, nhạy cảm với ánh sáng, ngứa, nổi mẩn, mày đay, đỏ mề hôi.



*Rối loạn cơ xương và mô liên kết:*

Hay gặp: vọp bẻ, đau lưng, đau chân, đau cơ.

Ít gặp: Đau cánh tay, sưng khớp, đau đầu gối, đau cơ xương, đau vai, cứng khớp, đau khớp, viêm khớp, đau hông, đau xơ cơ, yếu cơ.

*Rối loạn thận và tiết niệu:*

Ít gặp: Tiểu đêm, tiểu nhiều lần, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

*Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú:*

Ít gặp: Giảm ham muốn tình dục, bất lực.

*Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí sử dụng:*

Hay gặp: Suy nhược, mệt mỏi, đau ngực.

Ít gặp: Phù mắt, sốt.

*Xét nghiệm:*

Hay gặp: Tăng kali huyết, giảm nhẹ hematocrit và hemoglobin.

Ít gặp: Tăng nhẹ nồng độ urê và creatinin trong huyết thanh.

Rất hiếm gặp: Tăng men gan và bilirubin.

*- Hydrochlorothiazid:*

*Rối loạn máu và hệ bạch huyết:*

Ít gặp: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu.

*Rối loạn hệ miễn dịch:*

Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ.

*Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:*

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

*Rối loạn tâm thần:*

Ít gặp: Mất ngủ.

*Rối loạn hệ thần kinh:*

Hay gặp: Đau đầu.

*Rối loạn mắt:*

Ít gặp: Mờ mắt thoáng qua, chứng thấy sắc vàng.

*Rối loạn mạch:*

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

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:*

Ít gặp: Suy hô hấp, bao gồm viêm phổi kẽ và phù phổi.

*Rối loạn tiêu hóa:*

Ít gặp: Viêm tuyến nước bọt, co thắt, kích thích dạ dày, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón.

*Rối loạn gan-mật:*

Ít gặp: Vàng da (ứ mật trong gan), viêm tụy.

*Rối loạn da và mô mềm:*

Ít gặp: Nhạy cảm với ánh sáng, mày đay, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

*Rối loạn cơ xương và mô liên kết:*

Ít gặp: vọp bẻ.

*Rối loạn thận và tiết niệu:*

Ít gặp: Glucose niệu, viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận, suy thận.

*Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí sử dụng:*

Ít gặp: Sốt, chóng mặt.

**Thông báo cho bác sĩ bất kỳ tác dụng không mong muốn nào gặp phải khi sử dụng thuốc.**

**Quá liều:**

Chưa có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều Lousartan. Nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Khi xảy ra quá liều, cần ngừng sử dụng Lousartan và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ. Các biện



pháp xử trí gợi ý bao gồm gây nôn nếu mới uống thuốc và điều chỉnh tình trạng mất cân bằng nước, điện giải, hôn mê gan và tụt huyết áp.

**Losartan:** Chưa có dữ liệu về tình trạng quá liều losartan ở người. Biểu hiện hay gặp nhất khi xảy ra quá liều losartan có thể là tụt huyết áp và nhịp tim nhanh; chậm nhịp tim có thể xuất hiện do kích thích đối giao cảm (thần kinh phế vị). Nếu xảy ra tụt huyết áp triệu chứng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ. Không thể loại bỏ losartan hoặc dạng chuyển hóa có hoạt tính ra khỏi tuần hoàn qua thẩm phân máu.

**Hydrochlorothiazid:** Các dấu hiệu và triệu chứng hay gặp nhất ghi nhận được là hệ quả của tình trạng mất điện giải (hạ kali huyết, giảm clor huyết, giảm natri huyết) và mất nước do tác dụng lợi tiểu quá mức. Nếu digitalis cũng được sử dụng, hạ kali huyết có thể làm nặng thêm tình trạng loạn nhịp tim. Chưa rõ khả năng loại bỏ hydrochlorothiazid ra khỏi tuần hoàn nhờ thẩm phân máu.

**Tương kỵ:**

Không áp dụng.

**Hạn dùng:**

36 tháng kể từ ngày sản xuất

**Bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C.

**Đóng gói:**

Hộp 1 hoặc 6 vỉ x 10 viên.

Sản xuất tại Bồ Đào Nha bởi:

**Atlantic Pharma - Producoes Farmaceuticas, S.A.**

Rua da Tapada Grande, no 2, 2710-089 Sintra, Portugal (Bồ Đào Nha)



PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*

