

เอกสารกำกับยา

S-THL-OG0954A-T-032022
RCN100001302-TH

ไฮซาร์
HYZAAR
(Losartan potassium and Hydrochlorothiazide)

ประเภทของยา

ไฮซาร์ (โลซาร์แทน โปแตสเซียมและไฮโดรคลอโรไทอะไซด์) ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ 2 กลุ่ม คือ angiotensin II receptor (type AT₁) antagonist และยาขับปัสสาวะ

ข้อบ่งใช้

ความดันโลหิตสูง

ไฮซาร์ใช้สำหรับรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ควรรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตหลายตัวร่วมกัน

การลดความเสี่ยงของอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต

ไฮซาร์เป็นยาที่ประกอบด้วยโลซาร์แทน (โคซาร์) และไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงและมีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต โลซาร์แทนบ่อยครั้งที่ใช้ใน รูปแบบที่ผสมกับไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ ช่วยลดความเสี่ยงของอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยวัดได้จากอุบัติการณ์โดยรวมของการตาย จากโรคหลอดเลือดหัวใจ, เส้นโลหิตในสมองแตก และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงและมีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต (ดูหัวข้อ **เชื้อชาติ**)

ขนาดและการบริหารยา

ไฮซาร์อาจให้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นได้

ไฮซาร์อาจให้พร้อมอาหารหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

ความดันโลหิตสูง

ขนาดยาของไฮซาร์สำหรับการเริ่มต้นรักษาหรือเพื่อคงผลการรักษาคือ ให้รับประทานยาไฮซาร์ 50/12.5 (โลซาร์แทน 50 มิลลิกรัม/ไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ 12.5 มิลลิกรัม) ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่ผลตอบสนองยังไม่ดีพอ อาจเพิ่มขนาดเป็นยาฟออร์ทซาร์ (โลซาร์แทน 100 มิลลิกรัม/ไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ 25 มิลลิกรัม) ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หรือยาไฮซาร์ 50/12.5 ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดที่ให้ได้คือ ฟออร์ทซาร์ ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หรือไฮซาร์ 50/12.5 ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง โดยทั่วไปจะได้ผลลดความดันโลหิตลงได้ภายใน 3 สัปดาห์ หลังจากเริ่มการรักษา สามารถเลือกใช้ไฮซาร์ 100/12.5 (โลซาร์แทน 100 มิลลิกรัม/ไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ 12.5 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคซาร์ซึ่งปรับขนาดยาจนถึง 100 มิลลิกรัม และต้องการผลในการควบคุมความดันเพิ่มขึ้น

ไม่ควรเริ่มต้นรักษาผู้ป่วยที่เป็น intravascularly volume-depleted (เช่น ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาขับปัสสาวะในขนาดยาสูง) ด้วยไฮซาร์

ไม่แนะนำให้ใช้ไฮซาร์ในผู้ป่วยที่ไตพิการรุนแรง (ค่า creatinine clearance \leq 30 มิลลิตร/นาที) หรือ ผู้ป่วยที่ตับพิการ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้นของยาไฮซาร์ 50/12.5 ในผู้ป่วยสูงอายุ ไม่ควรใช้ยาฟออร์ทซาร์ในการรักษาเริ่มต้นในผู้ป่วยสูงอายุ

การลดความเสี่ยงของอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต

โดยปกติขนาดเริ่มต้นคือ โลซาร์แทน 50 มิลลิกรัม วันละครั้ง หากยังไม่สามารถลดความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายด้วยโลซาร์แทน 50 มิลลิกรัม ควรปรับขนาดยา โดยใช้ยาที่มีส่วนประกอบของโลซาร์แทนและไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ขนาดต่ำ (12.5 มิลลิกรัม) และหากจำเป็นอาจปรับขนาดยาเป็นโลซาร์แทน 100 มิลลิกรัมและไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ 12.5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กรณีที่จำเป็นก็สามารถเพิ่มขนาดยาเป็นโลซาร์แทน 100 มิลลิกรัมและไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ไฮซาร์ 50/12.5, ไฮซาร์ 100/12.5 และ ฟออร์ทซาร์ 100/25 เป็นรูปแบบยาทางเลือกหนึ่งที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโลซาร์แทนร่วมกับไฮโดรคลอโรไทอะไซด์

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ไฮซาร์ ในกรณีดังนี้

- ผู้ป่วยที่แพ้ส่วนประกอบใดๆ ของยานี้
- ผู้ป่วย anuria
- ผู้ป่วยที่แพ้ยากลุ่มอนุพันธ์ของ sulfonamide
- หญิงมีครรภ์

ไม่ควรใช้ไฮซาร์ร่วมกับ aliskiren ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อกันของยา)

ข้อควรระวัง

โลซาร์แทน-ไฮโดรคลอโรโธอะไซด์

ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์

การใช้ยาที่มีผลกับระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินในหญิงมีครรภ์ระยะไตรมาสที่สองและสาม จะลดการทำงานของไตและเพิ่มอัตราการเกิดโรคและเสียชีวิตของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด ผลของถุงน้ำคร่ำแตกตั้งแต่อายุครรภ์อ่อนๆ (oligohydramnios) สามารถมีส่วนทำให้ทารกในครรภ์มีการแบ่งเซลล์ของปอดน้อยผิดปกติ (lung hypoplasia) และโครงกระดูกผิดปกติ (skeletal deformations) อาการข้างเคียงที่มีโอกาสเกิดในทารกแรกเกิดนั้น รวมถึง skull hypoplasia บัสสาวะน้อย ความดันโลหิตต่ำ ไตวาย และเสียชีวิต เมื่อตรวจพบการตั้งครรภ์ ให้หยุดใช้ยาไฮซาร์โดยเร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ ดูหัวข้อ หญิงมีครรภ์

ภาวะภูมิไวเกิน: Angioedema (ดูหัวข้อ อาการข้างเคียง)

ภาวะตับและไตพิการ

ไม่แนะนำให้ใช้ไฮซาร์ในผู้ป่วยที่ตับพิการหรือไตพิการรุนแรง (ค่า creatinine clearance ≤ 30 มิลลิกรัม/นาที) (ดูหัวข้อ ขนาดและการบริหารยา)

โลซาร์แทน

ภาวะไตทำหน้าที่บกพร่อง

มีรายงานการเกิดภาวะไตวายในผู้ป่วยบางราย อันเป็นผลจากการยับยั้งระบบ renin-angiotensin ทำให้การทำงานของไตเปลี่ยนแปลง ซึ่งการทำงานของไตอาจจะกลับสู่สภาพเดิมเมื่อหยุดใช้ยา

ยาประเภทที่มีผลต่อระบบ renin-angiotensin จะทำให้ blood urea และ serum creatinine สูงขึ้นในผู้ป่วย renovascular disease เช่น bilateral renal artery stenosis หรือ stenosis of the artery to a solitary kidney มีรายงานพบผลข้างเคียงเหล่านี้จากการใช้โลซาร์แทน ซึ่งการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปอาจจะกลับสู่สภาพเดิมเมื่อหยุดใช้ยา

การเพิ่มของระดับโปแตสเซียมในเลือด

การใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลเพิ่มระดับโปแตสเซียมในเลือด อาจทำให้เกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงได้ (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อกันของยา)

ไฮโดรคลอโรโธอะไซด์

Hypotension and electrolyte/fluid imbalance

เช่นเดียวกับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตอื่นๆ อาจเกิดอาการเนื่องจากความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยบางราย ผู้ป่วยควรสังเกตอาการทางคลินิกที่แสดงถึงภาวะไม่สมดุลของของเหลวหรืออิเล็กโทรไลต์ เช่น Volume depletion ภาวะมีโซเดียมในเลือดต่ำ หรือเลือดเป็นด่างเนื่องจากมีคลอไรด์ในเลือดต่ำ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ หรือโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งอาจเกิดขึ้นระหว่างที่มีอาการท้องเสียหรืออาเจียน และควรมีการตรวจวัดอิเล็กโทรไลต์ในซีรัมเป็นระยะๆ ตามความเหมาะสม

Metabolic and endocrine effects

การรักษาด้วยไฮโดรไซด์ อาจทำให้ glucose tolerance เสียไป จึงควรปรับขนาดยารักษาโรคเบาหวาน รวมถึงอินซูลินด้วย (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อกันของยา)

ไฮโดรไซด์อาจลดการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ และทำให้แคลเซียมในซีรัมสูงขึ้นเล็กน้อย ภาวะแคลเซียมในเลือดที่สูงขึ้น อาจเกิดจากต่อมพาราไธรอยด์ทำงานมากเกินไปแบบชนิดที่ไม่แสดงอาการ ดังนั้น จึงควรหยุดใช้ไฮโดรไซด์ก่อนที่จะทำการตรวจการทำงานของต่อมพาราไธรอยด์

ระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้น อาจเป็นผลจากการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะกลุ่มไฮโดรไซด์

การรักษาด้วยยาขับปัสสาวะไฮโดรไซด์ อาจทำให้เกิดภาวะโลหิตมีกรดยูริกมากเกินไปและ/หรือเก๊าท์ในผู้ป่วย เนื่องจากโลซาร์แทนลดปริมาณกรดยูริก การใช้โลซาร์แทนร่วมกับไฮโดรคลอโรโธอะไซด์ จึงลดการเกิดภาวะโลหิตมีกรดยูริกมากเกินไปอันเนื่องมาจากยาขับปัสสาวะ

โรคมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลานิน

ในการศึกษาทางระบาดวิทยา พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลานิน (basal cell carcinoma [BCC] และ squamous cell carcinoma [SCC]) เพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณสะสมของยาไฮโดรคลอโรโธอะไซด์เพิ่มขึ้น ภาวะไวต่อแสงของยาไฮโดรคลอโรโธอะไซด์ อาจเป็นกลไกที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลานิน

ผู้ป่วยที่ได้รับยาไฮโดรคลอโรโธอะไซด์ ควรได้รับการแจ้งข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลานิน และควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการป้องกันโดยลดการสัมผัสแสงแดดหรือรังสี UVA สังเคราะห์ ผู้ป่วยควรตรวจสอบรอยแผลใหม่บนผิวหนังของตนเองเป็นประจำ และแจ้งแพทย์ทันทีเมื่อพบแผลที่

นำส่งสลับเพื่อทำการประเมินต่อไป การใช้อายโซโครคลอโรโอะไซด์อาจจำเป็นที่จะต้องทบทวนอีกครั้งในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช่เมลาโนมา (ดูหัวข้อ อาการข้างเคียง)

ภาวะหายใจลำบากเฉียบพลัน (Acute respiratory distress)

ในกรณีรุนแรงที่พบได้น้อยมากของภาวะหายใจลำบากเฉียบพลันรวมทั้ง โรคปอดอักเสบ และ ภาวะน้ำท่วมปอด พบว่ามีการรายงานหลังรับประทานไฮโดรคลอโรโอะไซด์ ควรหยุดยาไฮซาร์ และควรได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมถ้าผู้ป่วยมีอาการแสดงของภาวะหายใจลำบากเฉียบพลัน (ดูหัวข้อ อาการข้างเคียง)

อื่นๆ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาไฮซาร์ ปฏิกิริยาแพ้ยาอาจเกิดขึ้นได้ในผู้ที่มีประวัติหรือไม่มีประวัติการแพ้หรือเป็นโรคหอบหืด มีรายงานว่าอาการ systemic lupus erythematosus รุนแรงขึ้น หรือถูกกระตุ้นให้เกิดขึ้นจากการใช้ยาไฮซาร์

การใช้ยาในหญิงมีครรภ์

ห้ามใช้ยาไฮซาร์ในหญิงมีครรภ์

เนื่องจากยาที่มีผลโดยตรงต่อระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน สามารถเป็นเหตุให้เกิดอันตรายและถึงแก่ชีวิตต่อทารกที่กำลังพัฒนาในครรภ์ได้ เมื่อตรวจพบว่ากำลังตั้งครรภ์ ให้หยุดใช้ยาไฮซาร์ทันที

แม้ว่าไม่มีข้อมูลการใช้ไฮซาร์ในหญิงมีครรภ์ แต่จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าไฮซาร์แทนทำให้เกิดการตายและผิดปกติของทารกแรกเกิดหรือตัวอ่อนในครรภ์ ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากยาที่มีต่อระบบ renin-angiotensin ในมนุษย์ การ perfusion ของไตของตัวอ่อนในครรภ์ขึ้นอยู่กับพัฒนาของระบบ renin-angiotensin ซึ่งจะเริ่มขึ้นตั้งแต่ไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ ดังนั้น ความเสี่ยงของตัวอ่อนในครรภ์จะเพิ่มขึ้น ถ้าใช้ไฮซาร์ในช่วงไตรมาสที่ 2 หรือ 3 ของการตั้งครรภ์

การใช้ยาที่มีผลกับระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินในหญิงมีครรภ์ระยะไตรมาสที่สองและสาม จะลดการทำงานของไตและเพิ่มอัตราการเกิดโรคและเสียชีวิตของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด ผลของถุงน้ำคร่ำแตกตั้งแต่อายุครรภ์อ่อนๆ (oligohydramnios) สามารถมีส่วนทำให้ทารกในครรภ์มีการแบ่งเซลล์ของปอดน้อยผิดปกติ (lung hypoplasia) และโครงกระดูกผิดปกติ (skeletal deformations) อาการข้างเคียงที่มีโอกาสเกิดในทารกแรกเกิดนั้น รวมถึง skull hypoplasia บัสสาวะน้อย ความดันโลหิตต่ำ ไตวาย และเสียชีวิต เมื่อตรวจพบการตั้งครรภ์ ให้หยุดใช้ยาไฮซาร์โดยเร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้

อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้มักจะเกี่ยวข้องกับการใช้ยาเหล่านี้ในหญิงมีครรภ์ไตรมาสที่สองและสาม การศึกษาทางระบาดวิทยาส่วนใหญ่ ซึ่งตรวจสอบความผิดปกติของทารกในครรภ์หลังจากได้รับยาลดความดันโลหิตในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการใช้อายโซโครคลอโรโอะไซด์กับการใช้อายลดความดันโลหิตสูงตัวอื่น การบริหารจัดการมารดาที่มีความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์อย่างเหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อให้ผลการรักษาเกิดประโยชน์สูงสุดต่อทั้งมารดาและทารกในครรภ์

ในกรณีที่ไม่มีปกติซึ่งไม่มีทางเลือกอื่นที่เหมาะสมแล้ว มาแทนที่การรักษาด้วยยาที่มีผลระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินในผู้ป่วยเฉพาะราย ต้องแจ้งให้มารดาทราบถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับทารกในครรภ์ ให้ทำการตรวจอัลตราซาวด์เป็นระยะเพื่อประเมินสภาพภายในถุงน้ำคร่ำ (intra-amniotic) ถ้าพบถุงน้ำคร่ำแตกตั้งแต่อายุครรภ์อ่อนๆ (oligohydramnios) หยุดใช้ยาไฮซาร์ เว้นเสียแต่พิจารณาแล้วว่าเป็นการช่วยชีวิตมารดา การทดสอบทารกในครรภ์ อาจเหมาะสมโดยขึ้นกับจำนวนสัปดาห์ของการตั้งครรภ์ ผู้ป่วยและแพทย์ควรตระหนักถึงอาการถุงน้ำคร่ำแตกตั้งแต่อายุครรภ์อ่อนๆ (oligohydramnios) อาจไม่ปรากฏจนกว่าภายหลังจากที่ทารกในครรภ์ได้รับอันตรายอย่างต่อเนื่องและไม่สามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติได้ ทารกที่คลอดจากมารดาที่เคยใช้ยาไฮซาร์ ควรต้องเฝ้าสังเกตอย่างใกล้ชิดถึงภาวะความดันโลหิตต่ำ บัสสาวะน้อย และโปแตสเซียมในเลือดสูง

ไฮซาร์สามารถผ่านรกและตรวจพบในเลือดที่ผ่านสายสะดือ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาขับปัสสาวะแม่ในหญิงมีครรภ์ที่สุขภาพแข็งแรง อันตรายที่อาจเกิดกับมารดาและตัวอ่อนในครรภ์ ได้แก่ ดีซ่านในทารกแรกเกิด หรือตัวอ่อนในครรภ์ จำนวนเกล็ดเลือดลดลง และอาการข้างเคียงอื่นๆ ที่เกิดขึ้นในผู้ใหญ่ ยาขับปัสสาวะไม่สามารถป้องกันโรคพิษแห่งครรภ์ (Toxemia of pregnancy) และไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะยืนยันว่ายาขับปัสสาวะมีประโยชน์ในการรักษาโลหิตเป็นพิษ

การใช้ยาในมารดาที่ให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่ายาลูกข่ายจะถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่ ไฮซาร์ตรวจพบได้ในน้ำนม ดังนั้น ยานี้ อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงกับทารกที่ได้รับนมมารดา จึงควรหยุดให้นมบุตร หรือหยุดการใช้ยา

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในเด็ก

ทารกแรกเกิดที่มีประวัติคลอดจากมารดาที่เคยใช้ยาไฮซาร์:

หากเกิดภาวะบัสสาวะน้อยหรือความดันโลหิตต่ำ ให้เน้นโดยตรงที่การรักษาความดันโลหิต และการทำ renal perfusion อาจจำเป็นต้องเปลี่ยนถ่ายเลือดหรือล้างไต เพื่อรักษาความดันโลหิตต่ำให้กลับคืน และ/หรือ ทดแทนการทำงานของไตที่ผิดปกติ

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

จากการศึกษาทางคลินิก ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ **โลซาร์** อย่างเป็นนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ (≥ 65 ปี) และผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า (<65 ปี)

เชื้อชาติ

จากข้อมูลการศึกษา **LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)** ประโยชน์ของยา **โลซาร์** แทนต่ออัตราการเกิดโรคและอัตราการตายของโรคหลอดเลือดหัวใจเมื่อเปรียบเทียบกับยา **atenolol** นั้น ไม่สามารถที่จะนำผลมาใช้กับผู้ป่วยผิวดำที่เป็นความดันโลหิตสูง และหัวใจห้องล่างซ้ายโตได้ ถึงแม้ว่ายาทั้งสองจะสามารถลดความดันโลหิตในผู้ป่วยผิวดำได้ก็ตาม จำนวนประชากรทั้งหมดของการศึกษา **LIFE 9193** คน การรักษาด้วยยา **โลซาร์** แทน จะมีผลให้ลดความเสี่ยงลง **13.0%** เมื่อเทียบกับยา **atenolol** ($p=0.021$) ในผู้ป่วยที่ตามถึงเป้าหมายหลัก (**primary composite endpoint**) ของอุบัติการณ์โดยรวมของการตายเนื่องจากโรคหลอดเลือดหัวใจ, เส้นโลหิตในสมองแตก และกล้ามเนื้อหัวใจตาย ในการศึกษา **นี้** ยา **โลซาร์** แทนสามารถลดความเสี่ยงของอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจเมื่อเปรียบเทียบกับยา **atenolol** ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีหัวใจห้องล่างซ้ายโตที่ไม่ใช่ผิวดำ จำนวน **8660** คน โดยดูจากเป้าหมายหลักของการรักษา (**primary endpoint**) ของอุบัติการณ์โดยรวมของการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ, เส้นโลหิตในสมองแตก และกล้ามเนื้อหัวใจตาย ($p=0.003$) อย่างไรก็ตาม ในการศึกษา **นี้** ผู้ป่วยผิวดำที่ได้รับการรักษาด้วยยา **atenolol** จะมีความเสี่ยงของการเกิด **primary composite endpoint** น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยผิวดำที่ได้รับยา **โลซาร์** แทน ($p=0.03$) ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในผู้ป่วยผิวดำ (จำนวน **533** คน หรือประมาณ **6%** ของผู้ป่วยในการศึกษา **LIFE**) ผู้ป่วยจำนวน **29** ใน **263** คนของกลุ่มที่ได้รับยา **atenolol** ถึง **primary endpoint** (**11%, 25.9 ต่อ 1000 patient-years**) และ **46** ใน **270** คนในกลุ่มที่ได้รับยา **โลซาร์** แทน (**17%, 41.8 ต่อ 1000 patient-years**)

ปฏิกิริยาต่อกันของยา

โลซาร์แทน

ในการศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชจลนศาสตร์ ไม่พบปฏิกิริยาต่อกันของยาอย่างเป็นนัยสำคัญทางคลินิกกับไฮโดรคลอโรไธอะไซด์ ดิจ็อกซิน วอร์ฟาริน ไซเมทีดิน ฟิโนบาร์บิทัล (ดูหัวข้อ ไฮโดรคลอโรไธอะไซด์ แอลกอฮอล์ บาร์บิทูเรท หรือ *narcotics* ข้างล่าง) ลีโดโคนาโซล และ อิริโทรมัยซิน เคยมีรายงานว่าโรเฟมบิโนและฟลูโคนาโซลไปลดระดับสารออกฤทธิ์ที่ได้จากการเมตาบอลิซึม (**active metabolite**) ยังไม่มีการประเมินถึงผลทางคลินิกของปฏิกิริยาเหล่านี้

เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง **Angiotensin II** การใช้ยาร่วมกับยาขับปัสสาวะชนิดรักษาระดับโปแตสเซียม (**potassium sparing diuretics**) (ได้แก่ **spironolactone, triamterene, amiloride**) การได้รับโปแตสเซียมเสริม เกลือที่มีส่วนประกอบของโปแตสเซียม หรือยาอื่นที่มีผลเพิ่มระดับโปแตสเซียมในเลือด (ได้แก่ ยาที่ประกอบด้วยไตรเมโทพริม) อาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในซีรัมสูงขึ้นได้

เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ซึ่งมีผลต่อการขับถ่ายโซเดียม การขับถ่ายลิเทียมอาจลดน้อยลง ดังนั้น ควรตรวจวัดระดับลิเทียมในซีรัมอย่างระมัดระวัง หากมีการใช้เกลือลิเทียมร่วมกับยา **angiotensin II receptor antagonists**

ยาด้านการอักเสบที่มีไซสตีรอยด์ รวมถึง ยาในกลุ่มที่มีความจำเพาะสูงในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ **cyclooxygenase-2** อาจมีผลลดประสิทธิภาพของยาขับปัสสาวะและยาลดความดันโลหิตอื่นๆ ดังนั้น ยาด้านการอักเสบที่มีไซสตีรอยด์รวมถึงยาในกลุ่มที่มีความจำเพาะสูงในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ **cyclooxygenase-2** อาจทำให้ผลในการลดความดันโลหิตของยาลดความดันโลหิตที่มีฤทธิ์ยับยั้ง **Angiotensin II** หรือ **ACE inhibitors** น้อยลง

ในผู้ป่วยบางรายที่มีปัญหาเรื่องไตทำหน้าที่ผิดปกติ (เช่น ผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ที่อยู่ในภาวะปริมาตรน้ำน้อย รวมถึงผู้ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ) ซึ่งกำลังได้รับการรักษาด้วยยาด้านการอักเสบที่มีไซสตีรอยด์ รวมถึงยาในกลุ่มที่มีความจำเพาะสูงในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ **cyclooxygenase-2** การให้ยาลดความดันโลหิตที่มีฤทธิ์ยับยั้ง **Angiotensin II** หรือ **ACE inhibitors** ร่วมด้วย อาจมีผลทำให้การทำงานของไตเลวร้ายลง รวมถึงมีโอกาสเกิดไตวายเฉียบพลัน ซึ่งผลเหล่านี้สามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติได้ ดังนั้น ควรบริหารการใช้ยาร่วมกันอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ไตทำหน้าที่ผิดปกติ

การใช้ยา **2** ตัวร่วมกันในการยับยั้งระบบ **renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)** ด้วยยา **angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors, หรือ aliskiren** มีส่วนสัมพันธ์ในการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดความดันต่ำ เป็นลม ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงและเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต (รวมถึงไตวายเฉียบพลัน) เมื่อเทียบกับการใช้ยาเดี่ยว ให้ตรวจความดันโลหิต การทำงานของไตและอิเล็กโทรไลต์อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา **โลซาร์** และยาอื่นๆ ที่มีผลต่อ **RAAS** ไม่ใช้ยา **aliskiren** ร่วมกับ **โลซาร์** ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน หลีกเลี่ยงการใช้ **aliskiren** ร่วมกับ **โลซาร์** ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (**GFR <60 มิลลิตรต่อนาที**)

น้ำเกรฟฟรุทมีส่วนประกอบที่ยับยั้งเอ็นไซม์ **CYP 450** และอาจทำให้ความเข้มข้นของ **active metabolite** ของยา **โลซาร์** แทนลดลง ซึ่งอาจจะลดผลการรักษา ควรหลีกเลี่ยงการบริโภคน้ำเกรฟฟรุทขณะได้รับยา **โลซาร์**

ไฮโดรคลอโรไธอะไซด์

เมื่อให้ยาร่วมกัน ยาดังกล่าวดังนี้ อาจเกิดปฏิกิริยาต่อกันกับยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์:

แอลกอฮอล์ บาร์บิทูเรท หรือ narcotics - อาจเสริมฤทธิ์ให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำอันเนื่องจากการเปลี่ยนอิริยาบถ

ยารักษาโรคเบาหวาน (ชนิดรับประทานและอินซูลิน) - อาจต้องมีการปรับขนาดยารักษาโรคเบาหวาน

ยาลดความดันโลหิตตัวอื่น - ผลของยาเพิ่มขึ้น

โคเลสเตอรามีน และโคเลสเตพอล เรซิน - การดูดซึมไฮโดรคอลลอยโรโซไซด์ จะเสียไปถ้าให้ร่วมกับ anionic exchange resins ขนาดยาที่ให้ครั้งเดียวของโคเลสเตอรามีน หรือโคเลสเตพอล เรซิน พบว่ายาจะจับกับไฮโดรคอลลอยโรโซไซด์ และทำให้การดูดซึมไฮโดรคอลลอยโรโซไซด์จากทางเดินอาหารลดลง 85% และ 43% ตามลำดับ

คอร์ติโคสเตียรอยด์, ACTH, หรือ glycyrrhizin (พบในชะเอม) - เกิดการสูญเสียอิเล็กโทรไลต์รุนแรงขึ้นโดยเฉพาะภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ

Pressor amines (เช่น อะดรีนาลีน) - อาจทำให้การตอบสนองต่อ pressor amines ลดลง แต่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา

Skeletal muscle relaxants, nondepolarizing (เช่น tubocurarine) - การตอบสนองต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น

ลิเทียม - ยาขับปัสสาวะทำให้ renal clearance ของลิเทียมลดลง และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากลิเทียม ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน ดูเอกสารกำกับยาของตำรับยาที่เชื่อมก่อนใช้

ยาด้านการอักเสบที่มีไซสตีรอยด์ รวมถึงยากลุ่มที่มีความจำเพาะสูงในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase-2 - การให้ยาด้านการอักเสบที่มีไซสตีรอยด์ รวมถึงยากลุ่มที่มีความจำเพาะสูงในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase-2 จะทำให้การขับปัสสาวะ การขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ และการลดความดันโลหิตของยาขับปัสสาวะลดลง

ในผู้ป่วยบางรายที่ไตทำหน้าที่ผิดปกติ (เช่น ผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ที่อยู่ในภาวะปริมาตรน้ำน้อย รวมถึงผู้ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ) ซึ่งกำลังได้รับการรักษาด้วยยาด้านการอักเสบที่มีไซสตีรอยด์ รวมถึง ยากลุ่มที่มีความจำเพาะสูงในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase-2 การให้ยาลดความดันโลหิตที่มีฤทธิ์ยับยั้ง Angiotensin II หรือ ACE inhibitors ร่วมด้วย อาจมีผลทำให้การทำงานของไตเลวร้ายลง รวมถึงมีโอกาสดังกล่าวเวียนป่วน ซึ่งผลเหล่านี้สามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติได้ ดังนั้น ควรบริหารการใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ไตทำหน้าที่ผิดปกติ

ยา/ปฏิกริยาการทดสอบในห้องปฏิบัติการ

เนื่องจากโรโซไซด์มีผลต่อเมตาบอลิซึมของแคลเซียม ดังนั้น อาจมีผลกระทบต่อการศึกษาการทำหน้าที่ของต่อมพาราไทรอยด์ (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง)

อาการข้างเคียง

จากการทดลองทางคลินิกของโลซาร์แทน โปแตสเซียม-ไฮโดรคอลลอยโรโซไซด์ ไม่พบอาการข้างเคียงอื่นใดนอกจากอาการข้างเคียงที่พบได้จากการใช้โลซาร์แทน โปแตสเซียมและ/หรือไฮโดรคอลลอยโรโซไซด์ ซึ่งเคยมีรายงานมาก่อน อาการข้างเคียงทั้งหมดของไฮซาร์ที่รายงานซึ่งได้จากการศึกษา พบว่าพอ ๆ กับการให้ placebo และเปอร์เซ็นต์ของการหยุดใช้ยารักษา ก็พอ ๆ กับการให้ placebo เช่นกัน

โดยทั่วไปผู้ป่วยทนยาได้ดีเมื่อรักษาด้วยโลซาร์แทน โปแตสเซียม-ไฮโดรคอลลอยโรโซไซด์ ส่วนใหญ่อารมณ์ข้างเคียงเกิดขึ้นเพียงเล็กน้อยและไม่จำเป็นต้องหยุดการใช้ยา

จากการทดลองที่มีการควบคุมการรักษา essential hypertension พบว่าอาการข้างเคียงที่เกิด คือ มึนงงเท่านั้น ซึ่งอุบัติการณ์จะมากกว่าการให้ placebo แต่เกิดขึ้นประมาณ 1% หรือมากกว่าของผู้ป่วยที่รักษาด้วยโลซาร์แทน โปแตสเซียม-ไฮโดรคอลลอยโรโซไซด์

ในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีหัวใจห้องล่างซ้ายโต พบว่าผู้ป่วยทนต่อยาโลซาร์แทนในรูปแบบยาผสมกับไฮโดรคอลลอยโรโซไซด์ได้ดี อาการอันไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุจากยาที่พบได้บ่อยที่สุด คือ มึนงง อ่อนเปลี้ย/อ่อนล้า และ มีอาการรู้สึกหงวน

อาการข้างเคียงที่รายงานเพิ่มเติมจากการใช้ไฮซาร์ภายหลังจากการจำหน่ายในท้องตลาด และ/หรือ ในการศึกษาทางคลินิก หรือ จากการใช้ยาแต่ละตัวที่เป็นองค์ประกอบภายหลังมีการจำหน่ายในท้องตลาด

เนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง, เนื้องอกชนิดร้ายแรงและไม่สามารถระบุชนิด (รวมถึง ถุงน้ำและติ่งเนื้อ): โรคมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลาโนมา (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma)

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ โลหิตจาง aplastic anemia hemolytic anemia ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ agranulocytosis

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน: มีรายงานน้อยของการเกิดปฏิกิริยา Anaphylactic, Angioedema รวมทั้งมีอาการบวมของกล่องเสียง และช่องสายเสียง ทำให้เกิดทางเดินหายใจอุดตัน และ/หรือ มีอาการบวมของใบหน้า ปาก คอหอย และ/หรือ ลิ้นในผู้ป่วยที่ใช้โลซาร์แทน ซึ่งบางส่วนของผู้ป่วยเหล่านี้พบว่าเคยเกิด Angioedema มาแล้วเมื่อได้รับยาอื่นรวมทั้งยากลุ่ม ACE inhibitors

ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ: เบื่ออาหาร ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ระดับยูริกในเลือดสูง ความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ รวมถึงระดับโซเดียมในเลือดต่ำและระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ

ความผิดปกติทางจิต: นอนไม่หลับ กระสับกระส่าย

ความผิดปกติของระบบประสาท: การรับรู้อ่อนลง ปวดศีรษะ ปวดไมเกรน ความรู้สึกสัมผัสพื้นผิว
ความผิดปกติของตา: อาการเห็นเป็นสีเหลือง ตาพร่ามัวเป็นครั้งคราว
ความผิดปกติของหัวใจ: ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว
ความผิดปกติของระบบหลอดเลือด: ผลต่อการทรงตัวขณะยืนซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยา **necrotizing angiitis (vasculitis) (cutaneous vasculitis)**

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอกและเยื่อที่กั้นกลางอก: ไอ คัดจมูก คอหอยอักเสบ ความผิดปกติของไซนัส การติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบน
ภาวะการหายใจลำบาก ปอดอักเสบและน้ำคั่งในปอด มีรายงานการเกิดภาวะหายใจลำบากเฉียบพลันน้อยมาก (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง)

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร: อาหารไม่ย่อย ปวดท้อง ระบายเคืองกระเพาะ มวนท้อง ท้องเสีย ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน ตับอ่อนอักเสบ ต่อมไทรอยด์อักเสบ

ความผิดปกติของตับและน้ำดี: ตับอักเสบ ดีซ่าน (intrahepatic cholestatic jaundice)

ความผิดปกติของระบบผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง: ผื่นแดง คัน พกซ์ (รวมถึง HENOC-SCHOENLEIN PURPURA) TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS ผื่นคัน ผื่นหนังแดงผิดปกติ ภาวะไวต่อแสง cutaneous lupus erythematosus

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน: ปวดหลัง กล้ามเนื้อเกร็ง กล้ามเนื้อกระดูก ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ

ความผิดปกติของไตและปัสสาวะ: พบน้ำตาลในปัสสาวะ ไตทำหน้าที่ผิดปกติ interstitial nephritis ไตวาย

ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม: อวัยวะเพศไม่แข็งตัว /หย่อนสมรรถภาพทางเพศ

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่บริหารยา: ปวดหน้าอก บวมหน้า/บวม ความรู้สึกไม่สบาย ไข้ อ่อนเพลีย

การตรวจสอบ: ตับทำหน้าที่ผิดปกติ

รายละเอียดของอาการข้างเคียงที่คัดเลือก

โรคมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลาโนมา (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma)

จากข้อมูลการศึกษาทางระบาดวิทยา พบความสัมพันธ์ของการเกิดโรคมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลาโนมา (BCC และ SCC) ขึ้นกับปริมาณสะสมของยาไฮโดรคลอโรไรโซะไซด์

ในการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดมีกลุ่มประชากรประกอบด้วย BCC จำนวน 71,533 ราย และ SCC จำนวน 8,629 ราย เทียบกับกลุ่มประชากรควบคุมจำนวน 1,430,833 และ 172,462 ราย ตามลำดับ ปริมาณสะสมของยา

ไฮโดรคลอโรไรโซะไซด์ขนาดสูง ($\geq 50,000$ มิลลิกรัม) มีความสัมพันธ์กับ BCC โดยค่า adjusted odd ratio เท่ากับ 1.29 (95% CI: 1.23-1.35) และสัมพันธ์กับ SCC โดยมีค่า OR เท่ากับ 3.98 (95% CI: 3.68-4.31) พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองทั้ง BCC และ SCC ขึ้นกับปริมาณยาที่สะสม ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งได้ทำการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างโรคมะเร็งริมฝีปาก (SCC) กับการได้รับยาไฮโดรคลอโรไรโซะไซด์ โดยมีกลุ่มประชากรโรคมะเร็งริมฝีปากจำนวน 633 ราย เทียบกับกลุ่มประชากรควบคุมจำนวน 63,067 ราย พบความสัมพันธ์ของปริมาณยาสะสมกับการตอบสนอง โดยค่า adjusted OR เท่ากับ 2.1 (95% CI: 1.7-2.6) สำหรับกลุ่มผู้เคยได้รับยา ส่วนกลุ่มผู้ได้รับยาสะสมในปริมาณสูง ($\geq 25,000$ มิลลิกรัม) มีค่า OR เพิ่มขึ้นเป็น 3.9 (95% CI: 3.0-4.9) และกลุ่มผู้ได้รับยาสะสมในปริมาณสูงที่สุด ($\geq 100,000$ มิลลิกรัม) มีค่า OR เท่ากับ 7.7 (95% CI: 5.7-10.5)

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

จากการทดลองทางคลินิกที่มีการควบคุม การเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์มาตรฐานในห้องปฏิบัติการที่สำคัญทางคลินิก อันเนื่องมาจากการใช้ไฮโซซาร์ มีน้อยมาก ภาวะมีโปแตสเซียมในเลือดสูง (โปแตสเซียมในซีรัม >5.5 mEq/L) เกิดขึ้น 0.7% ของผู้ป่วย แต่ในการทดลองนี้ไม่จำเป็นต้องหยุดใช้ไฮโซซาร์ อันเนื่องจากภาวะมีโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น การเพิ่มสูงขึ้นของค่า ALT เกิดขึ้นน้อยมากและแก้ไขโดยการหยุดใช้ยา

การใช้ยาเกินขนาด

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการรักษา กรณีได้รับไฮโซซาร์เกินขนาด ให้รักษาตามอาการและพยางอาการไว้ ควรหยุดใช้ไฮโซซาร์และเฝ้าสังเกตอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด แนะนำให้กระตุ้นให้เกิดการอาเจียนกรณีที่ได้รับประทานยาเข้าไปไม่นาน และควรตรวจสอบภาวะ dehydration, ความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์, hepatic coma และความดันโลหิตต่ำ

ไฮโซซาร์แทน

ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาเกินขนาดในมนุษย์มีจำกัด อาการที่เกิดจากการได้รับยาเกินขนาด ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ และหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ อาจเกิดอาการหัวใจเต้นช้ากว่าปกติเนื่องจากการกระตุ้นระบบพาราซิมพาเทติก (ส่วนของ vagus nerve) ถ้ามีอาการของความดันโลหิตต่ำเกิดขึ้น ควรให้การรักษาในทันที

ทั้งไฮโซซาร์แทนและเมตาโบไลต์ที่ออกฤทธิ์ไม่สามารถขจัดออกโดยการทำการ hemodialysis

ไฮโดรคลอโรไรโซะไซด์

อาการและอาการแสดงที่พบโดยทั่วไป คือ อาการที่เกิดจากการสูญเสียอิเล็กโทรไลต์ (ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ, ภาวะคลอไรด์ในเลือดต่ำ, ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ) และภาวะร่างกายขาดน้ำที่มีสาเหตุจากการขับปัสสาวะออกมากเกินไป ถ้ามีการใช้ยาดิจิทัลร่วมกับยา ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำอาจทำให้อาการหัวใจเต้นผิดปกติรุนแรงขึ้น

ยังไม่พบว่า ไฮโดรคโลโรโธอะไซด์ถูกขจัดออกโดยวิธี hemodialysis

ขนาดบรรจุ

ยาเม็ดไฮซาร์ 50/12.5 ประกอบด้วย โลซาร์แทน โปแตสเซียม 50 มิลลิกรัม และ ไฮโดรคโลโรโธอะไซด์ 12.5 มิลลิกรัม บรรจุกล่องละ 30 เม็ด

ยาเม็ดไฮซาร์ 100/12.5 ประกอบด้วย โลซาร์แทน โปแตสเซียม 100 มิลลิกรัม และ ไฮโดรคโลโรโธอะไซด์ 12.5 มิลลิกรัม บรรจุกล่องละ 30 เม็ด

การเก็บรักษา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

คำเตือน

1. ห้ามใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์
2. ถ้าหากมีอาการซึมลงหรือคลื่นไส้อาเจียน ให้ปรึกษาแพทย์
3. หากใช้ยานี้แล้วเกิดอาการบวมของใบหน้า ริมฝีปาก ลิ้น ก้องเสียง หรือหายใจลำบาก ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์ทันที
4. ยานี้อาจทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง
5. ยานี้อาจทำให้เกิดระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับโปแตสเซียมหรือยาขับปัสสาวะชนิดรักษาระดับโปแตสเซียม (potassium sparing diuretics)

นำส่งโดย บริษัท ออร์กานอน (ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพฯ ประเทศไทย

PRODUCT CIRCULAR

S-THL-OG0954A-T-032022
RCN100001302-TH

**Tablets
HYZAAR®**

(losartan potassium and hydrochlorothiazide)

THERAPEUTIC CLASS

HYZAAR* (losartan potassium and hydrochlorothiazide) is the first combination of an angiotensin II receptor (type AT₁) antagonist and a diuretic.

INDICATIONS

Hypertension

HYZAAR is indicated for the treatment of hypertension, for patients in whom combination therapy is appropriate.

Reduction in the Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy

HYZAAR is a combination of losartan (COZAAR) and hydrochlorothiazide. In patients with hypertension and left ventricular hypertrophy, losartan, often in combination with hydrochlorothiazide, reduces the risk of cardiovascular morbidity and mortality as measured by the combined incidence of cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (see RACE).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

HYZAAR may be administered with other antihypertensive agents.

HYZAAR may be administered with or without food.

Hypertension

The usual starting and maintenance dose of HYZAAR is one tablet of HYZAAR 50/12.5 (losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg) once daily. For patients who do not respond adequately to HYZAAR 50/12.5, the dosage may be increased to one tablet of FORTZAAR (losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 25 mg) once daily or two tablets of HYZAAR 50/12.5 once daily. The maximum dose is one tablet of FORTZAAR once daily or two tablets of HYZAAR 50/12.5 once daily. In general, the antihypertensive effect is attained within three weeks after initiation of therapy. HYZAAR 100/12.5 (losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg) is available for those patients titrated to 100 mg of COZAAR who require additional blood pressure control.

HYZAAR should not be initiated in patients who are intravascularly volume-depleted (e.g., those treated with high-dose diuretics).

HYZAAR is not recommended for patients with severe renal impairment (creatinine clearance \leq 30 mL/min) or for patients with hepatic impairment.

No initial dosage adjustment of HYZAAR 50/12.5 is necessary for elderly patients. FORTZAAR should not be used as initial therapy in elderly patients.

Reduction in the Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy

The usual starting dose is 50 mg of losartan once daily. If goal blood pressure is not reached with losartan 50 mg, therapy should be titrated using a combination of losartan and a low dose of hydrochlorothiazide (12.5 mg) and, if needed, the dose should then be increased to losartan 100 mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg once daily. If necessary, the dose should be increased to losartan 100 mg and hydrochlorothiazide 25 mg once daily. HYZAAR 50/12.5, HYZAAR 100/12.5 and FORTZAAR 100/25 are

suitable alternative formulations in patients who would otherwise be treated concomitantly with losartan plus hydrochlorothiazide.

CONTRAINDICATIONS

HYZAAR is contraindicated in:

- patients who are hypersensitive to any component of this product.
- patients with anuria.
- patients who are hypersensitive to other sulfonamide-derived drugs.
- pregnant woman.

HYZAAR should not be administered with aliskiren in patients with diabetes (see DRUG INTERACTIONS).

PRECAUTIONS

Losartan-Hydrochlorothiazide

Fetal Toxicity

Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue HYZAAR as soon as possible. See PREGNANCY.

Hypersensitivity: Angioedema. See SIDE EFFECTS.

Hepatic and Renal Impairment

HYZAAR is not recommended for patients with hepatic impairment or severe renal impairment (creatinine clearance \leq 30 mL/min) (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Losartan

Renal Function Impairment

As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin system, changes in renal function including renal failure have been reported in susceptible individuals; these changes in renal function may be reversible upon discontinuation of therapy.

Other drugs that affect the renin-angiotensin system may increase blood urea and serum creatinine in patients with renovascular disease such as bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a solitary kidney. Similar effects have been reported with losartan; these changes in renal function may be reversible upon discontinuation of therapy.

Increases in Serum Potassium

Concomitant use of other drugs that may increase serum potassium may lead to hyperkalemia (see **DRUG INTERACTIONS**).

Hydrochlorothiazide

Hypotension and electrolyte/fluid imbalance

As with all antihypertensive therapy, symptomatic hypotension may occur in some patients. Patients should be observed for clinical signs of fluid or electrolyte imbalance, e.g., volume depletion, hyponatremia, hypochloremic alkalosis, hypomagnesemia or hypokalemia which may occur during intercurrent diarrhea or vomiting. Periodic determination of serum electrolytes should be performed at appropriate intervals in such patients.

Metabolic and endocrine effects

Thiazide therapy may impair glucose tolerance. Dosage adjustment of antidiabetic agents, including insulin, may be required (see DRUG INTERACTIONS).

Thiazides may decrease urinary calcium excretion and may cause intermittent and slight elevation of serum calcium. Marked hypercalcemia may be evidence of hidden hyperparathyroidism. Thiazides should be discontinued before carrying out tests for parathyroid function.

Increases in cholesterol and triglyceride levels may be associated with thiazide diuretic therapy.

Thiazide therapy may precipitate hyperuricemia and/or gout in certain patients. Because losartan decreases uric acid, losartan in combination with hydrochlorothiazide attenuates the diuretic-induced hyperuricemia.

Non-melanoma skin cancer

An increased risk of non-melanoma skin cancer (basal cell carcinoma [BCC] and squamous cell carcinoma [SCC]) with increasing cumulative dose of hydrochlorothiazide has been observed in epidemiological studies. Photosensitizing actions of hydrochlorothiazide could act as a possible mechanism for non-melanoma skin cancer.

Patients taking hydrochlorothiazide should be informed of the risk of non-melanoma skin cancer and advised to take preventive measures to reduce sun and artificial UVA exposure. Patients should regularly check their skin for new lesions and promptly report suspicious skin lesions to their physicians for evaluation. The use of hydrochlorothiazide may also need to be reconsidered in patients who have experienced previous non-melanoma skin cancer. (See also SIDE EFFECTS.)

Acute respiratory distress

Very rare severe cases of acute respiratory distress including pneumonitis and pulmonary edema have been reported after taking hydrochlorothiazide. HYZAAR should be discontinued, and appropriate treatment should be given if the patient presents with acute respiratory distress. (See SIDE EFFECTS.)

Other

In patients receiving thiazides, hypersensitivity reactions may occur with or without a history of allergy or bronchial asthma. Exacerbation or activation of systemic lupus erythematosus has been reported with the use of thiazides.

PREGNANCY

HYZAAR is contraindicated in pregnant woman.

Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus. When pregnancy is detected, discontinue HYZAAR as soon as possible.

Although there is no experience with the use of HYZAAR in pregnant women, animal studies with losartan potassium have demonstrated fetal and neonatal injury and death, the mechanism of which is believed to be pharmacologically mediated through effects on the renin-angiotensin system. In humans, fetal renal perfusion, which is dependent upon the development of the renin-angiotensin system, begins in the second trimester; thus, risk to the fetus increases if HYZAAR is administered during the second or third trimesters of pregnancy.

Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue HYZAAR as soon as possible.

These adverse outcomes are usually associated with the use of these drugs in the second and third trimesters of pregnancy. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. Appropriate management of maternal hypertension during pregnancy is important to optimize outcomes for both mother and fetus.

In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus. Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. If oligohydramnios is observed, discontinue HYZAAR, unless it is considered life-saving for the mother. Fetal testing may be appropriate, based on the week of pregnancy. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. Closely observe infants with histories of *in utero* exposure to HYZAAR for hypotension, oliguria, and hyperkalemia.

Thiazides cross the placental barrier and appear in cord blood. The routine use of diuretics in otherwise healthy pregnant women is not recommended and exposes mother and fetus to unnecessary hazard including fetal or neonatal jaundice, thrombocytopenia and possibly other adverse reactions which have occurred in the adult. Diuretics do not prevent development of toxemia of pregnancy and there is no satisfactory evidence that they are useful in the treatment of toxemia.

NURSING MOTHERS

It is not known whether losartan is excreted in human milk. Thiazides appear in human milk. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

PEDIATRIC USE

Safety and effectiveness in children have not been established.

Neonates with a history of *in utero* exposure to HYZAAR:

If oliguria or hypotension occur, direct attention toward support of blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.

USE IN THE ELDERLY

In clinical studies, there were no clinically significant differences in the efficacy and safety profiles of HYZAAR in older (≥ 65 years) and younger patients (<65 years).

RACE

Based on the LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) study, the benefits of losartan on cardiovascular morbidity and mortality compared to atenolol do not apply to Black patients with hypertension and left ventricular hypertrophy although both treatment regimens effectively lowered blood pressure in Black patients. In the overall LIFE study population (n=9193), treatment with losartan resulted in a 13.0% risk reduction (p=0.021) as compared to atenolol for patients reaching the primary composite endpoint of the combined incidence of cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction. In this study, losartan decreased the risk of cardiovascular morbidity and mortality compared to atenolol in non-Black, hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (n=8660) as measured by the primary endpoint of the combined incidence of cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction (p=0.003). In this study, however, Black patients treated with atenolol were at lower risk of experiencing the primary composite endpoint compared with Black patients treated with losartan (p=0.03). In the subgroup of Black patients (n=533; 6% of the LIFE study patients), there were 29 primary endpoints among 263 patients on atenolol (11%, 25.9 per 1000 patient-years) and 46 primary endpoints among 270 patients (17%, 41.8 per 1000 patient-years) on losartan.

DRUG INTERACTIONS

Losartan

In clinical pharmacokinetic trials, no drug interactions of clinical significance have been identified with hydrochlorothiazide, digoxin, warfarin, cimetidine, phenobarbital (see Hydrochlorothiazide, *Alcohol, barbiturates, or narcotics* below), ketoconazole and erythromycin. Rifampin and fluconazole have been reported to reduce levels of active metabolite. The clinical consequences of these interactions have not been evaluated.

As with other drugs that block angiotensin II or its effects, concomitant use of potassium-sparing diuretics (e.g., spironolactone, triamterene, amiloride), potassium supplements, salt substitutes containing

potassium, or other drugs that may increase serum potassium (e.g., trimethoprim-containing products) may lead to increases in serum potassium.

As with other drugs which affect the excretion of sodium, lithium excretion may be reduced. Therefore, serum lithium levels should be monitored carefully if lithium salts are to be co-administered with angiotensin II receptor antagonists.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2 inhibitors) may reduce the effect of diuretics and other antihypertensive drugs. Therefore, the antihypertensive effect of angiotensin II receptor antagonists or ACE inhibitors may be attenuated by NSAIDs including selective COX-2 inhibitors.

In some patients with compromised renal function (e.g., elderly patients or patients who are volume-depleted, including those on diuretic therapy) who are being treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, including selective cyclooxygenase-2 inhibitors, the co-administration of angiotensin II receptor antagonists or ACE inhibitors may result in a further deterioration of renal function, including possible acute renal failure. These effects are usually reversible. Therefore, the combination should be administered with caution in patients with compromised renal function.

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors, or aliskiren is associated with increased risks of hypotension, syncope, hyperkalemia, and changes in renal function (including acute renal failure) compared to monotherapy. Closely monitor blood pressure, renal function, and electrolytes in patients on HYZAAR and other agents that affect the RAAS. Do not co-administer aliskiren with HYZAAR in patients with diabetes. Avoid use of aliskiren with HYZAAR in patients with renal impairment (GFR <60mL/min).

Grapefruit juice contains components that inhibit CYP 450 enzymes and may lower the concentration of the active metabolite of losartan which may reduce the therapeutic effect. Consumption of grapefruit juice should be avoided while taking HYZAAR.

Hydrochlorothiazide

When given concurrently, the following drugs may interact with thiazide diuretics:

Alcohol, barbiturates, or narcotics - potentiation of orthostatic hypotension may occur.

Antidiabetic drugs (oral agents and insulin) - dosage adjustment of the antidiabetic drug may be required.

Other antihypertensive drugs - additive effect.

Cholestyramine and colestipol resins - Absorption of hydrochlorothiazide is impaired in the presence of anionic exchange resins. Single doses of either cholestyramine or colestipol resins bind the hydrochlorothiazide and reduce its absorption from the gastrointestinal tract by up to 85 and 43 percent, respectively.

Corticosteroids, ACTH, or glycyrrhizin (found in liquorice) - intensified electrolyte depletion, particularly hypokalemia.

Pressor amines (e.g., adrenaline) - possible decreased response to pressor amines but not sufficient to preclude their use.

Skeletal muscle relaxants, nondepolarizing (e.g., tubocurarine) - possible increased responsiveness to the muscle relaxant.

Lithium - Diuretic agents reduce the renal clearance of lithium and add a high risk of lithium toxicity; concomitant use is not recommended. Refer to the package inserts for lithium preparations before use of such preparations.

Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs Including Cyclooxygenase-2 Inhibitors - The administration of a non-steroidal anti-inflammatory agent including a selective cyclooxygenase-2 inhibitor can reduce the diuretic, natriuretic, and antihypertensive effects of diuretics.

In some patients with compromised renal function (e.g., elderly patients or patients who are volume-depleted, including those on diuretic therapy) who are being treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, including selective cyclooxygenase-2 inhibitors, the co-administration of angiotensin II receptor antagonists or ACE inhibitors may result in a further deterioration of renal function, including possible acute renal failure. These effects are usually reversible. Therefore, the combination should be administered with caution in patients with compromised renal function.

Drug/Laboratory Test Interactions

Because of their effects on calcium metabolism, thiazides may interfere with tests for parathyroid function (see PRECAUTIONS).

SIDE EFFECTS

In clinical trials with losartan potassium-hydrochlorothiazide, no adverse experiences peculiar to this combination drug have been observed. Adverse experiences have been limited to those that were reported previously with losartan potassium and/or hydrochlorothiazide. The overall incidence of adverse experiences reported with the combination was comparable to placebo. The percentage of discontinuations of therapy was also comparable to placebo.

In general, treatment with losartan potassium-hydrochlorothiazide was well tolerated. For the most part, adverse experiences have been mild and transient in nature and have not required discontinuation of therapy.

In controlled clinical trials for essential hypertension, dizziness was the only adverse experience reported as drug related that occurred with an incidence greater than placebo in one percent or more of patients treated with losartan potassium-hydrochlorothiazide.

In a controlled clinical trial in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, losartan, often in combination with hydrochlorothiazide, was generally well tolerated. The most common drug-related side effects were dizziness, asthenia/fatigue, and vertigo.

The following additional adverse reactions have been reported in post-marketing experience with HYZAAR and/or in clinical trials or post-marketing use with the individual components:

Neoplasms Benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps): Non-melanoma skin cancer (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma).

Blood and the lymphatic system disorders: Thrombocytopenia, anemia, aplastic anemia, hemolytic anemia, leukopenia, agranulocytosis,

Immune system disorders: Anaphylactic reactions, angioedema including swelling of the larynx and glottis causing airway obstruction and/or swelling of the face, lips, pharynx and/or tongue has been reported rarely in patients treated with losartan; some of these patients previously experienced angioedema with other drugs including ACE inhibitors.

Metabolism and nutrition disorders: Anorexia, hyperglycemia, hyperuricemia, electrolyte imbalance including hyponatremia and hypokalemia.

Psychiatric disorders: Insomnia, restlessness.

Nervous system disorders: Dysgeusia, headache, migraine, paraesthesias.

Eye disorders: Xanthopsia, transient blurred vision.

Cardiac disorders: Palpitation, tachycardia.

Vascular disorders: Dose-related orthostatic effects, necrotizing angitis (vasculitis) (cutaneous vasculitis).

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Cough, nasal congestion, pharyngitis, sinus disorder, upper respiratory infection, respiratory distress, pneumonitis and pulmonary edema. Acute respiratory distress has been reported in very rare instances (see PRECAUTIONS).

Gastrointestinal disorders: Dyspepsia, abdominal pain, gastric irritation, cramping, diarrhea, constipation, nausea, vomiting, pancreatitis, sialoadenitis.

Hepato-biliary disorders: Hepatitis, jaundice (intrahepatic cholestatic jaundice).

Skin and subcutaneous tissue disorders: Rash, pruritus, purpura (including Henoch-Schoenlein purpura), toxic epidermal necrolysis, urticaria, erythroderma, photosensitivity, cutaneous lupus erythematosus.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Back pain, muscle cramps, muscle spasm, myalgia, arthralgia.

Renal and urinary disorders: Glycosuria, renal dysfunction, interstitial nephritis, renal failure.

Reproductive system and breast disorders: Erectile dysfunction/impotence.

General disorders and administration site conditions: Chest pain, edema/swelling, malaise, fever, weakness.

Investigations: Liver function abnormalities.

Description of Selected Side Effects

Non-melanoma skin cancer (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma)

Based on available data from epidemiological studies, a cumulative dose-dependent association between hydrochlorothiazide and non-melanoma skin cancer (BCC and SCC) has been observed.

The largest study included a population comprised of 71,533 cases of BCC and 8,629 cases of SCC matched to 1,430,833 and 172,462 population controls, respectively. High cumulative hydrochlorothiazide use ($\geq 50,000$ mg) was associated with an adjusted odds ratio (OR) of 1.29 (95% CI: 1.23-1.35) for BCC and 3.98 (95% CI: 3.68-4.31) for SCC. A cumulative dose-response relationship was observed for both BCC and SCC. Another study evaluated the association between lip cancer (SCC) and exposure to hydrochlorothiazide: 633 cases of lip cancer were matched with 63,067 population controls. A cumulative dose-response relationship was demonstrated with an adjusted OR of 2.1 (95% CI: 1.7-2.6) for ever-use, increasing to an OR of 3.9 (95% CI: 3.0-4.9) for high use ($\geq 25,000$ mg) and an OR of 7.7 (95% CI: 5.7-10.5) for the highest cumulative dose ($\geq 100,000$ mg).

Laboratory Test Findings

In controlled clinical trials, clinically important changes in standard laboratory parameters were rarely associated with administration of HYZAAR. Hyperkalemia (serum potassium >5.5 mEq/L) occurred in 0.7% of patients, but in these trials, discontinuation of HYZAAR due to hyperkalemia was not necessary. Elevations of ALT occurred rarely and usually resolved upon discontinuation of therapy.

OVERDOSAGE

No specific information is available on the treatment of overdosage with HYZAAR. Treatment is symptomatic and supportive. Therapy with HYZAAR should be discontinued and the patient observed closely. Suggested measures include induction of emesis if ingestion is recent, and correction of dehydration, electrolyte imbalance, hepatic coma and hypotension by established procedures.

Losartan

Limited data are available in regard to overdosage in humans. The most likely manifestation of overdosage would be hypotension and tachycardia; bradycardia could occur from parasympathetic (vagal) stimulation. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be instituted.

Neither losartan nor the active metabolite can be removed by hemodialysis.

Hydrochlorothiazide

The most common signs and symptoms observed are those caused by electrolyte depletion (hypokalemia, hyponatremia, hypochloremia) and dehydration resulting from excessive diuresis. If digitalis has also been administered, hypokalemia may accentuate cardiac arrhythmias.

The degree to which hydrochlorothiazide is removed by hemodialysis has not been established.

AVAILABILITY

HYZAAR (50/12.5 mg) tablets, each containing 50 mg losartan potassium and 12.5 mg hydrochlorothiazide, are supplied in pack of 30's.

HYZAAR (100/12.5 mg) tablets, each containing 100 mg losartan potassium and 12.5 mg hydrochlorothiazide, are supplied in pack of 30's.

Storage

Store below 30°C.

Warning

1. This drug is prohibited in pregnant woman.
2. Consult physician if lethargy, or nausea, vomiting occur.
3. If angioedema including swelling of the larynx and glottis causing airway obstruction and/or swelling of the face, lips, pharynx and/or tongue occurs, discontinue the drug and consult physician immediately.
4. Impairment of renal function may occur, so use with caution.
5. Development of hyperkalemia may occur, concomitant use of potassium supplement or potassium sparing diuretic is not recommended.

Imported by **ORGANON (THAILAND) LTD.**
Bangkok, Thailand