https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Viên nén bao phim ANGIZAAR - 25

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Losartan Potassium USP 25 mg

Thành phần tá dược: Lactose Anhydrous (DCL 21), Microcrystalline Cellulose (Avicel pH 102), Croscarmellose Sodium (Primellose), Magnesium Stearate, Instacoat universal Pink (A05R00560) (HPMC 2910/Hypromellose 6 cPs, Polyethylene Glycol 400, Polyethylene Glycol 6000, Talc, Titanium Dioxide, Ferric Oxide Red).

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim có màu đỏ hồng, hai mặt lồi. Khắc chữ Micro trên một mặt và mặt viên còn lại có một vạch ngang.

CHỈ ĐỊNH

- **Tăng huyết áp**

ANGIZAAR được chỉ định để điều trị tăng huyết áp.

- **Giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân người lớn tăng huyết áp có phì đại thất trái được ghi nhận bằng điện tâm đồ (ECG)** (xem phần *Đặc tính dược lực học*, nghiên cứu LIFE, Chủng tộc).
- **Điều trị bệnh thận ở bệnh nhân người lớn bị tăng huyết áp và đái tháo đường típ 2 có protein niệu ≥ 0,5 g/ngày như một phần của điều trị tăng huyết áp** *(xem phần Chống chỉ định, Thận trọng, Tương tác thuốc và Đặc tính Dược lực học).*
- **Suy tim**

Điều trị suy tim mạn cho bệnh nhân người lớn có chống chỉ định hoặc không phù hợp với thuốc ức chế men chuyển, đặc biệt là bị ho. Những bệnh nhân suy tim đang điều trị ổn định với thuốc ức chế men chuyển không nên chuyển sang dùng losartan. Các bệnh nhân suy tim này có phân suất tống máu ≤ 40% và ổn định về mặt lâm sàng, đang theo một phác đồ điều trị suy tim mạn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Có thể uống ANGIZAAR lúc đói hoặc lúc no.

Có thể uống ANGIZAAR cùng với các thuốc trị tăng huyết áp khác.

Tăng huyết áp

Liều khởi đầu và duy trì đối với phần lớn người bệnh là 50 mg, uống mỗi ngày một lần. Hiệu quả hạ huyết áp tối đa đạt được từ 3-6 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Một số bệnh nhân có thể nhận được lợi ích bổ sung bằng cách tăng liều lên 100 mg, 1 lần/ngày (vào buổi sáng).

Với người bệnh giảm thể tích tuần hoàn (ví dụ: người điều trị thuốc lợi tiểu liều cao), nên xem xét dùng liều khởi đầu là 25 mg, ngày một lần (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

https://trungtamthuoc.com/

KHI DÙNG THUỐC).

Không cần phải điều chỉnh liều khởi đầu cho người bệnh cao tuổi hoặc người bệnh suy thận kể cả người đang phải thẩm phân máu. Cần xem xét dùng liều thấp hơn cho người bệnh có tiền sử suy gan (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái được ghi nhận bằng điện tâm đồ (ECG)

Liều khởi đầu thông thường là 50 mg losartan, 1 lần/ngày. Nên bổ sung một liều thấp hydrochlorothiazide và/hoặc tăng liều losartan lên 100 mg, 1 lần/ngày dựa trên đáp ứng huyết áp.

Bệnh nhân tăng huyết áp và đái tháo đường típ II có protein niệu ≥ 0,5 g/ngày

Liều khởi đầu thông thường là 50 mg, 1 lần/ngày. Có thể tăng liều lên 100 mg, 1 lần/ngày dựa trên đáp ứng huyết áp từ 1 tháng trở đi sau khi bắt đầu điều trị. Losartan có thể được dùng cùng với các thuốc trị tăng huyết áp khác (ví dụ thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn alpha hoặc beta và thuốc tác dụng trung ương) (xem phần Chống chỉ định, Thận trọng, Tương tác thuốc và Đặc tính Dược lực học) cũng như với insulin và các thuốc hạ đường huyết khác thường được sử dụng (ví dụ sulfonylurea, glitazone và thuốc ức chế glucosidase).

Suy tim

Liều ANGIZAAR khởi đầu thông thường cho bệnh nhân suy tim là 12,5 mg một lần mỗi ngày.

Liều này nên được điều chỉnh từ từ qua mỗi tuần (ví dụ 12,5 mg mỗi ngày, 25 mg mỗi ngày, 50 mg mỗi ngày, 100 mg mỗi ngày, đến liều tối đa là 150 mg một lần uống mỗi ngày) tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Sử dụng ở bệnh nhân giảm thể tích nội mạch

Đối với bệnh nhân giảm thể tích nội mạch (như những bệnh nhân điều trị thuốc lợi tiểu liều cao), nên xem xét với liều bắt đầu là 25 mg, một lần một ngày (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận và ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo

Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan

Nên xem xét sử dụng liều thấp hơn ở bệnh nhân có tiền sử suy gan. Không có kinh nghiệm trị liệu ở bệnh nhân suy gan nặng. Do đó, chống chỉ định Angizaar ở bệnh nhân bị suy gan nặng (xem *"Chống chỉ định"* và "CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC").

Trẻ em

6 tháng - dưới 6 tuổi

Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em tuổi từ 6 tháng đến dưới 6 năm tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có gần đây được mô tả trong mục "Đặc *tính dược lực học"* và *"Đặc tính dược động học"* nhưng không có khuyến cáo sử dụng trong mục liều dùng được đưa ra.

6 tuổi -18 tuổi

Đối với bệnh nhân có thể nuốt viên nén, liều đề nghị là 25 mg, một lần/ngày ở bệnh nhân >

https://trungtamthuoc.com/

20 kg đến < 50 kg. (Trong những trường hợp ngoại lệ, liều dùng có thể tăng đến tối đa là 50 mg, một lần/ngày). Liều dùng nên được điều chỉnh theo đáp ứng của huyết áp.
Ở bệnh nhân > 50 kg, liều thường dùng là 50 mg, một lần/ngày. Trong những trường hợp ngoại lệ, liều dùng có thể điều chỉnh lên tối đa là 100mg, một lần/ngày. Liều hơn 1,4 mg/kg (hoặc vượt quá 100mg) hàng ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em.
ANGIZAAR không được đề nghị sử dụng ở bệnh nhân dưới 6 tuổi, do dữ liệu còn hạn chế ở những nhóm bệnh nhân này.
Không chỉ định sử dụng ở bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận là < 30 ml/phút/1,73 m^2, do không có dữ liệu (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).
Angizaar không được chỉ định ở trẻ em bị suy gan (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Sử dụng ở người cao tuổi

Mặc dù cần xem xét khi bắt đầu điều trị với liều 25 mg ở bệnh nhân trên 75 tuổi, việc điều chỉnh liều thường là không cần thiết ở người cao tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần THÀNH PHẦN CÔNG THỨC.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).
- Suy gan nặng.
- Chống chỉ định dùng đồng thời losartan với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tốc độ lọc của cầu thận (GFR) < 60 ml/phút/1,73 m^2) (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn

Phù mạch: Bệnh nhân có tiền sử phù mạch (sưng mặt, môi, họng và/hoặc lưỡi) cần được theo dõi chặt chẽ (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Hạ huyết áp và mất cân bằng điện giải/dịch

Hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt là sau liều đầu tiên và sau khi tăng liều, có thể xảy ra ở những bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc mất natri do điều trị lợi tiểu mạnh, hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy hoặc nôn. Cần điều chỉnh những tình trạng này trước khi dùng losartan, hoặc nên dùng liều khởi đầu thấp hơn (xem phần CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG). Điều này cũng áp dụng đối với trẻ em từ 6-18 tuổi.

Mất cân bằng điện giải

Mất cân bằng điện giải thường gặp ở bệnh nhân suy thận, có hoặc không có bệnh đái tháo đường và nên được giải quyết. Trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành ở những bệnh nhân đái tháo đường típ 2 bị bệnh thận, tỷ lệ tăng kali máu cao hơn ở nhóm được điều trị bằng losartan so với nhóm dùng giả dược (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Do đó, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ của kali trong huyết tương cũng như trị số độ thanh thải creatinin, đặc biệt là những bệnh nhân suy tim và có độ thanh thải creatinin từ 30-50 ml/phút.
Dùng đồng thời với các thuốc làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh có thể dẫn đến tăng

https://trungtamthuoc.com/

kali máu (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).
Không khuyến cáo dùng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali và chất thay thế muối có chứa kali với losartan (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Suy gan

Dựa trên dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ losartan trong huyết tương tăng đáng kể ở bệnh nhân xơ gan, nên xem xét dùng liều thấp hơn đối với bệnh nhân có tiền sử suy gan. Không có kinh nghiệm điều trị với losartan ở bệnh nhân suy gan nặng. Do đó không được dùng losartan ở bệnh nhân suy gan nặng (xem phần CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).
Không khuyến cáo dùng losartan ở trẻ em suy gan (xem phần CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG).

Suy thận

Do hậu quả của sự ức chế hệ renin-angiotensin, những thay đổi về chức năng thận bao gồm cả suy thận đã được báo cáo (đặc biệt là ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hệ renin-angiotensin-aldosteron như những bệnh nhân suy tim nặng hoặc rối loạn chức năng thận từ trước). Cũng như với các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosteron, tăng urê máu và creatinin huyết thanh cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận trên bệnh nhân chỉ có một thận; những thay đổi này về chức năng thận có thể hồi phục khi ngừng điều trị. Cần thận trọng khi dùng losartan ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận trên bệnh nhân chỉ có một thận.
Sử *dụng ở bệnh nhân trẻ em suy thận*
Không khuyến cáo dùng losartạn ở trẻ em có tốc độ lọc của cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m^2 vì không có dữ liệu (xem phần CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG).
Nên theo dõi định kỳ chức năng thận trong khi điều trị bằng losartan vì nó có thể xấu đi. Điều này áp dụng đặc biệt là khi losartan được dùng có sự hiện diện của các tình trạng khác (sốt, mất nước) có thể làm giảm chức năng thận.
Dùng đồng thời losartan và thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) đã cho thấy làm giảm chức năng thận. Do đó không khuyến cáo dùng đồng thời (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Ghép thận

Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân ghép thận gần đây.

Cường aldosteron tiên phát.

Bệnh nhân cường aldosteron tiên phát thường sẽ không đáp ứng với các thuốc trị tăng huyết áp tác dụng qua sự ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, không khuyến cáo sử dụng losartan.

Bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não

Cũng như với bất kỳ thuốc trị tăng huyết áp nào, giảm huyết áp quá mức ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch và bệnh mạch máu não thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Suy tim

Ở bệnh nhân suy tim, có hoặc không có suy thận, cũng như với các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin - có nguy cơ hạ huyết áp động mạch nặng và suy thận (thường cấp tính).

https://trungtamthuoc.com/

Chưa có kinh nghiệm điều trị đầy đủ bằng losartan ở bệnh nhân suy tim và suy thận nặng đồng thời, ở bệnh nhân suy tim nặng (độ IV theo phân loại chức năng của Hội Tim New York (NYHA)) cũng như ở bệnh nhân suy tim và loạn nhịp tim triệu chứng đe dọa tính mạng. Do đó, cần thận trọng khi dùng losartan ở những nhóm bệnh nhân này. Cần thận trọng khi dùng kết hợp losartan với thuốc chẹn beta (xem phần CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Hẹp động mạch chủ và hẹp van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn

Cũng như với các thuốc giãn mạch khác, cần phải đặc biệt thận trọng ở bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Tá dược

Thuốc này có chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Cảnh báo và thận trọng khác

Như đã quan sát đối với thuốc ức chế men chuyển angiotensin, losartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác dường như ít hiệu quả trong việc làm giảm huyết áp ở người da đen so với không phải người da đen, có thể do tỷ lệ cao hơn về tình trạng renin thấp ở dân số người da đen tăng huyết áp.

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

Có bằng chứng là việc dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Nếu liệu pháp ức chế kép được xem là tuyệt đối cần thiết, điều này chỉ nên xảy ra dưới sự giám sát của chuyên gia và chịu sự theo dõi chặt chẽ thường xuyên về chức năng thận, chất điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

SỬ DỤNG CHOTRẺ EM

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

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

Tác động hạ huyết áp của ANGIZAAR ở bệnh nhi từ > 1 tháng tuổi đến 16 tuổi bị tăng huyết áp đã được chứng minh. Sử dụng ANGIZAAR ở những nhóm tuổi này đã được củng cố bởi các bằng chứng từ các nghiên cứu có đối chứng tốt và thích hợp trên bệnh nhi và người lớn dùng ANGIZAAR cũng như bởi các y văn về sử dụng thuốc ở bệnh nhi.

Các đặc tính dược động học của losartan đã được nghiên cứu trên 50 bệnh nhi từ > 1 tháng đến < 16 tuổi bị tăng huyết áp dùng thuốc mỗi ngày một lần với liều từ 0,54-0,77 mg/kg (liều trung bình). Chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan được tìm thấy ở tất cả các nhóm tuổi. Các đặc tính dược động học của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính nhìn chung tương tự nhau ở các nhóm tuổi được nghiên cứu và phù hợp với các dữ liệu dược động học

https://trungtamthuoc.com/

của thuốc ở người lớn.

Trong một nghiên cứu lâm sàng bao gồm 177 bệnh nhi từ 6 đến 16 tuổi bị tăng huyết áp, những bệnh nhi cân nặng từ ≥ 20 kg đến < 50 kg dùng losartan hàng ngày với liều 2,5 mg, 25 mg hoặc 50 mg, và những bệnh nhi nặng ≥ 50 kg dùng 5 mg, 50 mg hoặc 100 mg losartan mỗi ngày. Sử dụng losartan ngày một lần làm giảm huyết áp thời điểm đáy theo liều dùng. Đáp ứng theo liều của losartan được ghi nhận ở tất cả các phân nhóm (ví dụ: tuổi, các giai đoạn dậy thì theo thang độ Tanner, giới tính, chủng tộc). Tuy nhiên, liều thấp nhất được nghiên cứu là 2,5 mg và 5 mg, tương ứng với liều trung bình hàng ngày 0,07 mg/kg, dường như không đem lại hiệu quả hạ huyết áp ổn định. Trong nghiên cứu này, ANGIZAAR được dung nạp tốt.

Với những bệnh nhi có thể nuốt được viên thuốc, liều được khuyến cáo là 25 mg 1 lần/ngày ở những bệnh nhân nặng ≥ 20 kg đến < 50 kg. Có thể tăng liều đến tối đa là 50 mg ngày 1 lần. Ở những bệnh nhân > 50 kg, liều khởi đầu là 50 mg, ngày 1 lần. Có thể tăng liều đến tối đa 100 mg, ngày 1 lần.

Trên các bệnh nhi có tình trạng giảm thể tích tuần hoàn, cần điều chỉnh tình trạng này trước khi dùng ANGIZAAR.

Những phản ứng có hại xảy ra ở bệnh nhi khi sử dụng thuốc cũng tương tự như những phản ứng đã quan sát thấy ở người lớn.

Không khuyến cáo sử dụng ANGIZAAR ở những bệnh nhi có độ lọc cầu thận < 30 mL/phút/1,73 m^2, ở những bệnh nhi bị suy gan, hoặc ở trẻ sơ sinh vì chưa có dữ liệu.

SỬ DỤNG CHO NGƯỜI CAO TUỔI

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác biệt về mặt hiệu quả và an toàn của losartan liên quan đến tuổi tác.

CHỦNG TỘC

Dựa trên Nghiên cứu đánh giá hiệu quả giảm huyết áp khi can thiệp bằng losartan (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension - LIFE), lợi ích làm giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch trên người bệnh dùng ANGIZAAR so sánh với nhóm dùng atenolol không thể áp dụng cho nhóm người bệnh da đen bị tăng huyết áp và phì đại thất trái mặc dù hiệu quả hạ áp trên cả hai nhóm người bệnh da đen này đều như nhau. Đối với quần thể chung của nghiên cứu LIFE (n=9.193), ANGIZAAR làm giảm 13,0% nguy cơ (p=0,021) so với sử dụng atenolol đối với tiêu chí chính phối hợp các biến cố tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Trong nghiên cứu này, ANGIZAAR giảm được nguy cơ mắc và tử vong do tim mạch so với sử dụng atenolol cho người bệnh không thuộc nhóm chủng tộc da đen, bị tăng huyết áp có phì đại thất trái (n=8.660), được đánh giá bằng tiêu chí chính phối hợp các biến cố tử vong do tim mạch, đột quỵ, nhồi máu cơ tim (p=0,003). Tuy nhiên trong nghiên cứu này, người bệnh da đen được điều trị bằng atenolol lại ít có nguy cơ gặp các biến cố phối hợp hơn nhóm người bệnh da đen dùng ANGIZAAR (p=0,03). Trong phân nhóm người bệnh da đen (n=533, chiếm 6% lượng người bệnh trong nghiên cứu LIFE), đã có 29 trường hợp trong 263 người bệnh dùng atenolol gặp nhóm biến cố này (11%; 25,9 cho mỗi 1.000 người bệnh-năm) và 46 trường hợp trong số 270 người bệnh dùng ANGIZAAR (17%; 41,8 cho mỗi 1.000 người bệnh-năm).

https://trungtamthuoc.com/

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

SỬ DỤNG TRONG THAI KỲ

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

Mặc dù chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng ANGIZAAR cho phụ nữ mang thai, các nghiên cứu với losartan kali đã cho thấy tổn thương ở thai nhi, trẻ sơ sinh, và tử vong, cơ chế của ảnh hưởng này được cho là do đặc tính dược lý trung gian qua tác dụng trên hệ renin- angiotensin. Ở người, việc tưới máu thận của thai nhi phụ thuộc vào sự phát triển của hệ renin-angiotensin, bắt đầu vào ba tháng giữa của thai kỳ, do đó, nguy cơ đối với thai nhi tăng lên nếu sử dụng ANGIZAAR trong ba tháng giữa hoặc ba tháng cuối của thai kỳ.

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

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

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

PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Chưa rõ liệu losartan có được tiết vào sữa người mẹ hay không. Do nhiều thuốc được tiết vào sữa người mẹ và do tiềm năng xuất hiện các tác dụng ngoại ý cho trẻ bú mẹ, nên quyết định hoặc ngừng thuốc hoặc ngừng cho con bú, cân nhắc đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào về tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc đã được thực hiện. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, phải lưu ý rằng chóng mặt hoặc buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi dùng liệu pháp chống tăng huyết áp, đặc biệt là khi bắt

https://trungtamthuoc.com/

đầu điều trị hoặc khi tăng liều.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Các thuốc trị tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của losartan. Dùng đồng thời với các chất khác mà có thể gây hạ huyết áp như một phản ứng bất lợi (như thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, baclofen và amifostin) có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Losartan chủ yếu được chuyển hóa bởi cytochrom P450 (CYP) 2C9 thành chất chuyển hóa acid carboxy có hoạt tính. Trong một thử nghiệm lâm sàng, đã thấy fluconazol (thuốc ức chế CYP2C9) làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 50%. Điều trị đồng thời losartan với rifampicin (thuốc gây cảm ứng các men chuyển hóa) cho thấy gây ra giảm 40% nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này. Không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ với việc điều trị đồng thời với fluvastatin (thuốc ức chế yếu CYP2C9).

Cũng như với các thuốc khác chẹn angiotensin II hoặc các tác dụng của nó, việc dùng đồng thời với các thuốc khác giữ kali (ví dụ thuốc lợi tiểu giữ kali: amilorid, triamteren, spironolacton) hoặc có thể làm tăng nồng độ kali (ví dụ heparin, các thuốc có chứa trimethoprim), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Không nên dùng đồng thời với các thuốc này.

Tăng có hồi phục về nồng độ lithium huyết thanh và độc tính đã được báo cáo trong khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển. Các trường hợp rất hiếm gặp cũng đã được báo cáo với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Việc dùng đồng thời lithium và losartan cần được thực hiện thận trọng. Nếu sự kết hợp này chứng tỏ là cần thiết, khuyến cáo theo dõi nồng độ lithium huyết thanh trong khi dùng đồng thời.

Khi dùng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II với thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (tức là thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic ở liều chống viêm và thuốc chống viêm không steroid không chọn lọc), sự giảm tác dụng hạ huyết áp có thể xảy ra. Dùng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid có thể dẫn đến tăng nguy cơ xấu đi chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp có thể gặp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt là ở những bệnh nhân có chức năng thận kém từ trước. Cần thận trọng khi dùng sự kết hợp này, đặc biệt là ở người cao tuổi. Nên bù nước đầy đủ cho bệnh nhân và nên xem xét theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) qua việc dùng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan với tần suất cao hơn về các phản ứng bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với dùng một thuốc tác dụng lên renin-angiotensin-aldosteron đơn độc (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Nước ép bưởi có chứa các thành phần ức chế các enzym CYP 450 và có thể làm giảm nồng độ các chất chuyển hóa có hoạt tính của ANGIZAAR, do vậy có thể làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc. Nên tránh dùng nước ép bưởi trong khi dùng ANGIZAAR.

Tương kỵ: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc

https://trungtamthuoc.com/

này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Losartan đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng như sau:

- Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở > 3000 bệnh nhân người lớn từ 18 tuổi trở lên về tăng huyết áp vô căn.
- Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở 177 bệnh nhân trẻ em tăng huyết áp từ 6 đến 16 tuổi.
- Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở > 9000 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 đến 80 tuổi có phì đại thất trái (xem Nghiên cứu LIFE, CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).
- Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở > 7700 bệnh nhân người lớn bị suy tim mạn (xem Nghiên cứu ELITE I, ELITE II và HEAAL, CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).
- Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở > 1500 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 từ 31 tuổi trở lên có protein niệu (xem Nghiên cứu RENAAL, CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Trong những thử nghiệm lâm sàng này, phản ứng bất lợi thường gặp nhất là choáng váng.

Tần suất các phản ứng bất lợi liệt kê dưới đây được định nghĩa bằng cách sử dụng quy ước sau: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000), không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Bảng 1. Tần suất của các phản ứng bất lợi được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng đối chứng với giả dược và kinh nghiệm hậu mãi.

Phản ứng bất lợi	**Tần suất phản ứng bất lợi theo chỉ định**				**Khác**
	Tăng huyết áp	**Bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái**	**Suy tim mạn**	**Tăng huyết áp và đái tháo đường típ 2 có bệnh thận**	**Kinh nghiệm hậu mãi**
Rối loạn máu và hệ bạch huyết					
Thiếu máu			Thường gặp		Tần suất không rõ
Giảm tiểu cầu					Tần suất không rõ
Rối loạn hệ miễn dịch					
Phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ, phù mạch[1], và viêm mạch[2]					Hiếm gặp
Rối loạn tâm thần					

https://trungtamthuoc.com/

Trầm cảm					Tần suất không rõ
Rối loạn hệ thần kinh					
Choáng váng	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Buồn ngủ	Ít gặp				
Nhức đầu	Ít gặp		Ít gặp		
Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp				
Dị cảm			Hiếm gặp		
Đau nửa đầu (Migraine)					Tần suất không rõ
Loạn vị giác					Tần suất không rõ
Rối loạn tai và mê đạo					
Chóng mặt	Thường gặp	Thường gặp			
Ù tai					Tần suất không rõ
Rối loạn tim					
Đánh trống ngực	Ít gặp				
Đau thắt ngực	Ít gặp				
Ngất			Hiếm gặp		
Rung nhĩ			Hiếm gặp		
Tai biến mạch máu não			Hiếm gặp		
Rối loạn mạch					
Hạ huyết áp (thế đứng) (bao gồm các tác dụng theo tư thế đứng liên	Ít gặp		Thường gặp	Thường gặp	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất					
Khó thở			Ít gặp		
Ho			Ít gặp		Tần suất không rõ
Rối loạn tiêu hóa					

https://trungtamthuoc.com/

Đau bụng	Ít gặp				
Táo bón	Ít gặp				
Tiêu chảy			Ít gặp		Tần suất không rõ
Buồn nôn			Ít gặp		
Nôn			Ít gặp		
Rối loạn gan mật					
Viêm tụy					Tần suất không rõ
Viêm gan					Hiếm gặp
Bất thường chức năng gan					Tần suất không rõ
Rối loạn da và mô dưới da					
Nổi mề đay			Ít gặp		Tần suất không rõ
Ngứa			Ít gặp		Tần suất không rõ
Phát ban	Ít gặp		Ít gặp		Tần suất không rõ
Nhạy cảm với ánh sáng					Tần suất không rõ
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết					
Đau cơ					Tần suất không rõ
Đau khớp					Tần suất không rõ
Tiêu cơ vân					Tần suất không rõ
Rối loạn thận và tiết niệu					
Suy giảm chức năng thận			Thường gặp		
Suy thận			Thường gặp		
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú					
Rối loạn chức năng cương / bất lực					Tần suất không rõ

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc					
Suy nhược	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp	Thường gặp	
Mệt mỏi	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp	Thường gặp	
Phù	Ít gặp				
Khó chịu					Tần suất không rõ
Xét nghiệm					
Tăng kali máu	Thường gặp		Ít gặp[4]	Thường gặp[5]	
Tăng alanine aminotransferase	Hiếm gặp				
Tăng urê máu, tăng creatinin huyết			Thường gặp		
Giảm natri máu					Tần suất không rõ
Hạ đường huyết				Thường gặp	

[1] Bao gồm sưng thanh quản, thanh môn, mặt, môi, họng và/hoặc lưỡi (gây tắc nghẽn đường thở); ở một số trong những bệnh nhân này, phù mạch đã được báo cáo trước đây liên quan đến việc sử dụng các thuốc khác, bao gồm thuốc ức chế ACE.

[2] Bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schonlein.

[3] Đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm nội mạch, ví dụ bệnh nhân suy tim nặng hoặc đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao.

[4] Thường gặp ở bệnh nhân dùng losartan 150 mg thay vì 50 mg.

[5] Trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh thận, 9,9% bệnh nhân điều trị bằng viên nén losartan đã có tăng kali máu > 5,5 mmol/l và 3,4% bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

[6] Thường hồi phục khi ngừng điều trị.

Các phản ứng bất lợi bổ sung sau đây xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng losartan so với giả dược (tần suất không rõ): đau lưng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu và triệu chứng giống cúm.

Rối loạn thận và tiết niệu:

Như là hậu quả của việc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone, những thay đổi chức năng thận bao gồm cả suy thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân có nguy cơ; những thay đổi

https://trungtamthuoc.com/

về chức năng thận này có thể hồi phục khi ngừng điều trị (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Hồ sơ các phản ứng bất lợi đối với bệnh nhân trẻ em dường như tương tự như ở bệnh nhân người lớn. Dữ liệu ở nhóm bệnh nhân trẻ em còn hạn chế.

**THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC*

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Tài liệu về sử dụng quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện có lẽ hay gặp nhất của quá liều là hạ huyết áp và tim đập nhanh; cũng có thể xảy ra tim đập chậm do kích thích thần kinh phó giao cảm (thần kinh phế vị). Nếu hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, cần tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ.

Không thể loại bỏ losartan hoặc chất chuyển hóa còn hoạt tính của losartan bằng thẩm phân máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Đối kháng thụ thể angiotensin II, mã ATC: C09CA01

Losartan là chất đối kháng thụ thể angiotensin II (tip AT_1), dùng đường uống. Angiotensin II gắn vào thụ thể AT_1 ở nhiều loại mô (ví dụ, cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận, thận, tim) và tạo ra các tác dụng sinh học quan trọng, bao gồm co mạch và tiết aldosterone.

Angiotensin II cũng kích thích sự tăng sinh tế bào cơ trơn. Các thử nghiệm sinh học về sự gắn kết và dược lý học đã cho thấy losartan gắn có chọn lọc vào thụ thể AT_1. Qua kết quả *in vitro* và *in vivo*, cả losartan và các chất chuyển hoá acid carboxylic có hoạt tính dược lý học (E-3174) sẽ ức chế mọi tác dụng sinh lý nêu trên của angiotensin II, bất kể nguồn gốc hoặc con đường tổng hợp của angiotensin II.

Khi dùng losartan, phản hồi âm tính của angiotensin II đối với tiết renin sẽ không còn, dẫn tới tăng hoạt tính renin trong huyết tương và cuối cùng làm tăng angiotensin II trong huyết tương. Mặc dù tăng nồng độ các chất này nhưng tác dụng làm hạ huyết áp và giữ nồng độ aldosterone không cao trong huyết tương vẫn được duy trì, chứng tỏ tác dụng ức chế hữu hiệu thụ thể angiotensin II.

Losartan gắn có chọn lọc vào thụ thể AT_1, mà không gắn vào hoặc ức chế các thụ thể hormon khác hoặc các kênh ion quan trọng trong sự điều hòa tim mạch. Hơn nữa, losartan không ức chế men chuyển angiotensin (ACE) (kininase II), là men phân hủy bradykinin. Vì vậy, những tác dụng nào không liên quan đến sự ức chế thụ thể AT_1, như là tăng tác dụng qua trung gian bradykinin hay tác dụng gây phù nề (losartan 1,7%; placebo 1,9%) đều không xảy ra khi dùng losartan.

Losartan ức chế các đáp ứng với các angiotensin I và II mà không có ảnh hưởng tới các đáp ứng với bradykinin, phát hiện này phù hợp với cơ chế tác dụng đặc hiệu của losartan. Ngược lại, các chất ức chế men chuyển ACE lại chẹn các đáp ứng với angiotensin I và làm tăng đáp ứng với bradykinin mà không ức chế đáp ứng với angiotensin II. Đây là điểm khác biệt về dược lực học giữa losartan và các thuốc ức chế men chuyển ACE.

https://trungtamthuoc.com/

Trong 1 nghiên cứu được thiết kế đặc biệt để đánh giá tỷ lệ ho ở bệnh nhân dùng ANGIZAAR so với bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển ACE, tỷ lệ ho ở người dùng ANGIZAAR hoặc nhóm dùng hydrochlorothiazide là ngang nhau và thấp hơn đáng kể so với ở nhóm dùng thuốc ức chế men chuyển ACE. Ngoài ra, một phân tích tổng hợp từ 16 thử nghiệm lâm sàng thiết kế mù đôi trên 4.131 người bệnh cho thấy tỷ lệ ho theo báo cáo tự nguyện ở người bệnh sử dụng ANGIZAAR (3,1%) cũng tương tự như ở người bệnh sử dụng placebo (2,6%) hoặc hydrochlorothiazide (4,1%), trong khi tỷ lệ ho khi sử dụng chất ức chế men chuyển ACE là 8,8%.

Ở người bệnh tăng huyết áp không bị đái tháo đường và có protein niệu, losartan làm giảm rõ rệt protein niệu, giảm thải albumin và IgG. Losartan duy trì độ lọc cầu thận và giảm thể tích lọc. Nói chung, losartan làm giảm acid uric trong huyết thanh (thường < 0,4 mg/dL), tác dụng này lâu bền khi dùng losartan kéo dài.

Losartan không có ảnh hưởng tới các phản xạ thần kinh thực vật và không có tác dụng lâu dài lên norepinephrine huyết tương.

Với người bệnh suy thất trái, liều 25 mg và 50 mg losartan gây các tác dụng tích cực trên huyết động và thần kinh thể dịch, đặc trưng bởi sự tăng chỉ số tim và giảm áp lực mao mạch phổi bít, sức cản của mạch máu toàn thân, huyết áp trung bình toàn thân, nhịp tim và giảm lần lượt nồng độ aldosterone và norepinephrine trong máu. Hạ huyết áp ở những người bệnh suy tim này phụ thuộc liều dùng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dùng ANGIZAAR mỗi ngày một lần ở người bệnh có tăng huyết áp vô căn nhẹ và trung bình đã làm giảm có ý nghĩa huyết áp tâm trương và tâm thu; tác dụng hạ huyết áp được duy trì cho tới một năm trong các nghiên cứu lâm sàng. Đo huyết áp ở thời điểm đáy (24 giờ sau khi uống thuốc) so với thời điểm đỉnh (5-6 giờ sau khi dùng thuốc) đã chứng minh có giảm huyết áp ổn định qua suốt 24 giờ. Tác dụng hạ huyết áp diễn ra tương ứng với nhịp sinh học huyết áp. Hiệu quả giảm huyết áp lúc cuối khoảng liều bằng khoảng 70-80% hiệu lực đạt được sau khi dùng thuốc 5-6 giờ. Ngừng dùng losartan ở người tăng huyết áp không làm huyết áp tăng đột ngột trở lại. Mặc dù có giảm đáng kể về huyết áp, dùng ANGIZAAR không có ảnh hưởng lâm sàng rõ rệt lên nhịp tim.

Uống ANGIZAAR 50-100 mg, ngày một lần, sẽ gây hạ huyết áp rõ rệt hơn so với captopril 50- 100 mg, ngày một lần. Tác dụng hạ huyết áp của ANGIZAAR 50 mg tương đương với tác dụng của enalapril 20 mg, uống ngày một lần. Tác dụng hạ huyết áp của ANGIZAAR 50- 100 mg ngày uống một lần có thể so sánh tương đương với atenolol 50-100 mg, uống ngày một lần. Tác dụng của ANGIZAAR 50-100 mg, uống ngày một lần cũng tương đương với felodipine viên phóng thích kéo dài 5-10 mg ở người bệnh cao tuổi tăng huyết áp (≥ 65 tuổi) sau 12 tuần điều trị.

ANGIZAAR cũng có hiệu lực tương đương khi dùng ở nam cũng như nữ, ở người trẻ tuổi (< 65 tuổi) hoặc lớn tuổi (≥ 65 tuổi) bị tăng huyết áp. Mặc dù ANGIZAAR có tác dụng hạ huyết áp ở tất cả các chủng tộc, nhưng cũng như các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin, người da đen bị tăng huyết áp có đáp ứng thường kém hơn so với người không phải da đen khi dùng đơn trị liệu losartan.

Khi phối hợp với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide, ANGIZAAR có tác dụng hiệp lực làm hạ thêm huyết áp.

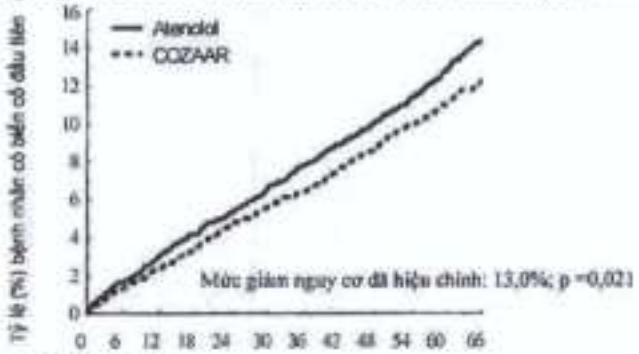
Nghiên cứu LIFE: Nghiên cứu đánh giá hiệu quả giảm huyết áp khi can thiệp bằng

https://trungtamthuoc.com/

losartan (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) ở người bệnh tăng huyết áp là một nghiên cứu lớn, đa trung tâm, đa quốc gia, thiết kế ngẫu nhiên, mù ba, có so sánh với thuốc khác, được tiến hành trên 9.193 người bệnh tăng huyết áp, tuổi 55-80 (trung bình 67 tuổi) có bằng chứng điện tâm đồ phì đại thất trái. Trong số người bệnh tuyển chọn, ban đầu đã có 1.195 người bị đái tháo đường (13%), 1.326 người bị tăng huyết áp tâm thu đơn thuần (14%), 1.468 (17%) bệnh mạch vành và 728 (8%) có bệnh mạch máu não. Mục đích của nghiên cứu là chứng minh tác dụng bảo vệ tim mạch của ANGIZAAR nhiều hơn so với atenolol và vượt trên lợi ích kiểm soát huyết áp đơn thuần (huyết áp đo ở thời điểm đáy). Để đạt mục tiêu đó, nghiên cứu được thiết kế sao cho cả hai nhóm điều trị đạt được trị số huyết áp như nhau. Người bệnh được chọn ngẫu nhiên để uống mỗi ngày một lần ANGIZAAR 50 mg hoặc atenolol 50 mg. Nếu không đạt được huyết áp mục tiêu (< 140/90 mmHg), thì trước hết thêm hydrochlorothiazide (12,5 mg) và khi cần thì tăng liều ANGIZAAR hoặc atenolol lên 100 mg, uống mỗi ngày một lần. Khi cần, có thể thêm các thuốc hạ huyết áp khác vào chế độ điều trị để đạt mức huyết áp mong muốn (ví dụ: tăng liều hydrochlorothiazide lên 25 mg hoặc thêm các thuốc lợi tiểu khác, thuốc chẹn kênh canxi, chẹn alpha hoặc thuốc tác động thần kinh trung ương, nhưng không được thêm thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng angiotensin II hoặc chẹn beta).

Ở cả hai nhóm điều trị, huyết áp giảm đáng kể đến mức tương đương và tỷ lệ người bệnh đạt huyết áp mục tiêu cũng tương đương. Thời gian theo dõi trung bình là 4,8 năm.

Tiêu chí chính phối hợp tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh tim mạch được đánh giá bằng sự giảm tỷ lệ phối hợp các biến cố tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Các kết quả cho thấy dùng ANGIZAAR làm giảm 13,0% nguy cơ (p=0,021) so với người bệnh dùng atenolol trên những người bệnh đạt được tiêu chí chính (xem hình 1).



Hình 1. Biểu đồ Kaplan-Meier về tiêu chí chính phối hợp tỷ lệ tử vong do tim mạch, đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim ở các nhóm dùng ANGIZAAR và atenolol, hiệu chỉnh theo điểm số Framingham ban đầu về nguy cơ và mức độ phì đại tâm thất trên điện tâm đồ

Dùng ANGIZAAR làm giảm đến 25% nguy cơ đột quỵ so với atenolol (p=0,001). Tỷ lệ tử vong do tim mạch và nhồi máu cơ tim không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm điều trị.

Tác dụng của ANGIZAAR trên tiêu chí chính phối hợp có vẻ trội hơn và vượt trên lợi ích kiểm soát huyết áp đơn thuần (xem bảng sau).

CÁC TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ CỦA NGHIÊN CỨU LIFE

https://trungtamthuoc.com/

Kết quả	ANGIZAAR (n=4.605) n (%)	Tỷ lệ*	Atenolol (n= 4.588) n (%)	Tỷ lệ*	Nguy cơ giảm**	Giá trị p
Tiêu chí chính phối hợp	508 (11%)	23,8	588 (13%)	27,9	13%	0,021

	Các thành phần của tiêu chí chính phối hợp					
Tử vong do tim mạch	204 (4%)	9,2	234 (5%)	10,6	11%	0,206
Đột quỵ	232 (5%)	10,8	309 (7%)	14,5	25%	0,001
Nhồi máu cơ tim	198 (4%)	9,2	188 (4%)	8,7	-7%	0,491

** Trên mỗi 1.000 người bệnh - năm theo dõi.*

*** Hiệu chỉnh dựa vào điểm số Framingham ban đầu về nguy cơ và mức độ phì đại tâm thất trái trên điện tâm đồ.*

Các tiêu chí đánh giá lâm sàng khác của nghiên cứu LIFE gồm: Tỷ lệ tử vong toàn bộ, tỷ lệ nằm viện do bệnh tim hoặc đau thắt ngực, thủ thuật tái cấp máu mạch vành và mạch máu ngoại biên và ngừng tim được cứu sống. Không có khác biệt đáng kể về tỷ lệ các biến cố này giữa các nhóm nghiên cứu. Người bệnh dùng ANGIZAAR có giảm rõ rệt các chỉ số điện tâm đồ về phì đại thất trái, so với nhóm dùng atenolol.

Tác dụng của ANGIZAAR so với atenolol về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch được quan sát trên các phân nhóm người bệnh có sẵn tiền sử đái tháo đường (n=1.195) hoặc tăng huyết áp tâm thu đơn thuần (n=1.326). Các kết quả về tiêu chí chính phối hợp ở các phân nhóm này phù hợp với nhận định về lợi ích điều trị bằng ANGIZAAR trong quần thể chung của nghiên cứu: giảm 24% nguy cơ (p=0,03) ở người đái tháo đường và giảm 25% nguy cơ(p=0,06) ở người tăng huyết áp tâm thu đơn thuần. Phù hợp với các kết quả trong quần thể chung, giảm đột quỵ cũng là một đóng góp quan trọng vào lợi ích quan sát được ở người bệnh đái tháo đường hoặc tăng huyết áp tâm thu đơn thuần.

Chủng tộc: Theo nghiên cứu LIFE, lợi ích của ANGIZAAR trên tỷ lệ mắc bệnh và tử vong so / với atenolol không áp dụng cho người bệnh da đen bị tăng huyết áp và phì đại tâm thất trái, mặc dù cả hai phác đồ điều trị đều làm giảm huyết áp hữu hiệu ở người bệnh da đen. Trong nghiên cứu LIFE, ANGIZAAR làm giảm nguy cơ mắc bệnh và tử vong so với atenolol ở người bệnh không phải da đen bị tăng huyết áp kèm phì đại thất trái (n= 8.660) được đánh giá bằng tiêu chí phối hợp chính các tỷ lệ tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim (p=0,003). Tuy vậy, trong nghiên cứu này người bệnh da đen dùng atenolol lại có nguy cơ thấp hơn về tiêu chí phối hợp chính so với ở người bệnh da đen dùng ANGIZAAR (p=0,03).

Trong phân nhóm người bệnh da đen (n=533; chiếm 6% tổng số người bệnh tham gia vào nghiên cứu LIFE), có 29 biến cố phối hợp chính trong số 263 người dùng atenolol (11%;

https://trungtamthuoc.com/

25,9/1.000 bệnh nhân-năm) và 46 biến cố phối hợp chính trong số 270 bệnh nhân dùng ANGIZAAR (17%; 41,8/1.000 bệnh nhân-năm).

Nghiên cứu RENAAL: Nghiên cứu đánh giá hiệu quả giảm biến cố khi điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II là losartan cho người bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II receptor Antagonist Losartan) là một nghiên cứu lớn, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng placebo được tiến hành trên toàn cầu ở 1.513 người bệnh đái tháo đường típ 2 có kèm protein niệu (751 người dùng ANGIZAAR) và có hoặc không có tăng huyết áp kèm theo. Mục đích của nghiên cứu là chứng minh tác dụng bảo vệ thận của ANGIZAAR vượt trội và vượt trên tác dụng kiểm soát huyết áp đơn thuần. Để đạt mục tiêu này, nghiên cứu được thiết kế sao cho hai nhóm điều trị đều đạt mức huyết áp kiểm soát như nhau. Người bệnh có protein niệu và creatinin huyết thanh là 1,3-3,0 mg/dL được chọn ngẫu nhiên dùng ANGIZAAR 50 mg, ngày uống một lần và chỉnh liều theo đáp ứng của huyết áp, hoặc dùng placebo, để bổ sung vào 1 thuốc hạ huyết áp thường lệ đang dùng, ngoại trừ thuốc ức chế men chuyển ACE và thuốc đối kháng angiotensin II khác. Các nhà nghiên cứu được yêu cầu điều chỉnh liều thuốc nghiên cứu đến 100 mg, một lần mỗi ngày cho phù hợp. Có 72% người bệnh dùng liều 100 mg ANGIZAAR mỗi ngày trong phần lớn thời gian tham gia nghiên cứu. Có thể thêm các thuốc hạ huyết áp khác, nếu cần, cho cả hai nhóm (thuốc lợi tiểu, chẹn kênh canxi, chẹn alpha và beta, thuốc tác động thần kinh trung ương). Người bệnh được theo dõi cho tới 4,6 năm (trung bình 3,4 năm).

Tiêu chí chính của nghiên cứu này là tiêu chí phối hợp đánh giá sự tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh, bệnh thận giai đoạn cuối (cần phải thẩm phân máu hoặc ghép thận), hoặc tử vong. Các kết quả cho thấy ANGIZAAR (327 biến cố) so với placebo (359 biến cố) làm giảm 16,1% (p=0,022) nguy cơ trong số người bệnh mắc tiêu chí chính phối hợp. Kết quả cũng cho thấy giảm có ý nghĩa nguy cơ từng thành phần của các tiêu chí chính xét riêng hoặc đánh giá chung ở nhóm dùng ANGIZAAR như sau: giảm 25,3% nguy cơ tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh (p=0,006); giảm 28,6% nguy cơ tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối (p=0,002); giảm 19,9% nguy cơ bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử vong (p=0,009); giảm 21,0% nguy cơ tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (p=0,010). Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm điều trị.

Các tiêu chí phụ của nghiên cứu này là: thay đổi về protein niệu, tốc độ tiến triển bệnh thận, tiêu chí gộp tỷ lệ mắc và tử vong do các nguyên nhân tim mạch (nhập viện do suy tim, nhồi máu cơ tim, thủ thuật tái cấp máu, đột quỵ, nhập viện do đau thắt ngực không ổn định hoặc tử vong do bệnh tim mạch). Các kết quả cho thấy có giảm trung bình 34,3% mức protein niệu ở nhóm dùng ANGIZAAR (p<0,001). Dùng ANGIZAAR làm giảm tốc độ suy chức năng thận đến 13,9% (p=0,003) trong giai đoạn nghiên cứu dùng thuốc kéo dài (trung bình của tốc độ suy thận là 18,5% với p=0,01) khi đánh giá qua tương quan tỷ lệ nghịch với nồng độ creatinin trong huyết thanh. Không có khác biệt rõ rệt giữa nhóm dùng ANGIZAAR (247 biến cố) với nhóm placebo (268 biến cố) về tiêu chí phối hợp tỷ lệ mắc và tử vong do tim mạch, mặc dù nghiên cứu này không đủ sức mạnh thống kê để tìm ra tác dụng như vậy.

Trong nghiên cứu này, ANGIZAAR nói chung được dung nạp tốt dựa trên bằng chứng là tỷ

https://trungtamthuoc.com/

lệ ngừng thuốc do tác dụng ngoại ý giữa hai nhóm ANGIZAAR và placebo tương đương nhau.

Nghiên cứu HEAAL: Nghiên cứu đánh giá hiệu quả thuốc chẹn thụ thể angiotensin II Losartan trên suy tim (HEAAL) là một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng tiến hành trên thế giới với 3.834 bệnh nhân tuổi từ 18 đến 98 với suy tim (Độ II-IV theo phân loại của NYHA) không dung nạp với điều trị thuốc ức chế men chuyển. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên vào nhóm losartan 50 mg một lần mỗi ngày hoặc losartan 150 mg, trên nền điều trị kinh điển ngoại trừ không dùng thuốc ức chế men chuyển.

Các bệnh nhân được theo dõi qua 4 năm (trung bình 4,7 năm). Kết cuộc chính của nghiên cứu là tiêu chí phối hợp tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện vì suy tim.

Kết quả cho thấy điều trị với 150 mg losartan (828 biến cố) khi so với 50 mg losartan (889 biến cố) làm giảm 10,1% (p=0,027, 95% khoảng tin cậy 0,82-0,99) nguy cơ trong số bệnh nhân mắc tiêu chí chính phối hợp. Kết quả này được quy kết chủ yếu là do giảm tỷ lệ nằm viện vì suy tim. Điều trị với 150 mg losartan làm giảm nguy cơ nằm viện do suy tim 13,5% so với điều trị bằng 50 mg losartan (p=0,025, 95% khoảng tin cậy 0,76-0,98). Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị. Suy thận, hạ huyết áp và tăng kali máu thường gặp hơn ở nhóm sử dụng 150 mg so với nhóm 50 mg, nhưng các tác dụng ngoại ý này không làm tăng tỷ lệ ngưng thuốc ở nhóm sử dụng 150 mg.

Nghiên cứu ELITE I và ELITE II: Trong nghiên cứu ELITE kéo dài 48 tuần trên những bệnh nhân bị suy tim (n=722) (Độ II-IV theo phân loại của NYHA), không tìm thấy sự khác biệt về tiêu chí chính là suy thận kéo dài ở bệnh nhân điều trị bằng ANGIZAAR và bệnh nhân được điều trị bằng captopril. Lợi ích vượt trội của ANGIZAAR so với captopril trong giảm nguy cơ tử vong được quan sát thấy trong nghiên cứu ELITE này đã không được xác nhận trong nghiên cứu cuối cùng ELITE II về tỷ lệ sống còn được mô tả dưới đây.

Trong một nghiên cứu trên những bệnh nhân suy tim được thiết kế quan sát theo thời gian để đánh giá tỷ lệ tử vong (ELITE II), một chế độ điều trị với ANGIZAAR 50 mg ngày một lần (khởi đầu với liều 12,5 mg tăng dần lên 25 mg và 50 mg ngày một lần) được so sánh với captopril 50 mg 3 lần mỗi ngày (khởi đầu với liều 12,5 mg và tăng dần lên 25 mg và 50 mg 3 lần mỗi ngày). Trong nghiên cứu này (n=3.152), những bệnh nhân bị suy tim (độ II-IV theo phân loại của NYHA) được theo dõi trong xấp xỉ 2 năm (trung bình thời gian theo dõi là 1,5 năm) để đánh giá ANGIZAAR hiệu quả hơn captopril trong giảm tỷ lệ tử vong toàn bộ hay không. Tiêu chí đánh giá chính cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ANGIZAAR và captopril trong việc làm giảm tỷ lệ tử vong chung (17,7% đối với ANGIZAAR và 15,9% đối với captopril, p=0,16). Tiêu chí đánh giá thứ 2 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong việc làm giảm đột tử do tim mạch và/hoặc ngưng tim được hồi sức (9,0% đối với ANGIZAAR và 7,3% đối với captopril, p=0,08). Tiêu chí đánh giá thứ 3 về tỷ lệ tử vong và/hoặc nhập viện do tất cả các nguyên nhân cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ANGIZAAR và captopril (47,7% đối với ANGIZAAR và 44,9% đối với captopril, p=0,18). Nhìn chung, những tiêu chí đánh giá khác về tỷ lệ mắc và tử vong bao gồm cả sự cải thiện theo phân loại của NYHA đều không khác nhau giữa các nhóm điều trị.

Trong cả 2 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân suy tim, ANGIZAAR được dung nạp tốt và các đặc tính về tính dung nạp của ANGIZAAR tốt hơn captopril, được đánh

https://trungtamthuoc.com/

giá dựa trên tỷ lệ ngưng điều trị do tác dụng phụ và tỷ lệ ho thấp hơn đáng kể.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, losartan hấp thu tốt và qua chuyển hoá lần đầu tiên tạo chất chuyển hoá acid carboxylic còn hoạt tính và các chất chuyển hoá không có hoạt tính khác. Sinh khả dụng toàn thân của viên nén losartan khoảng 33%. Các nồng độ đỉnh trung bình của losartan và của chất chuyển hoá có hoạt tính đạt được sau khi uống một giờ (với losartan) và 3-4 giờ (với chất chuyển hoá). Không có ảnh hưởng rõ rệt trên lâm sàng tới nồng độ losartan trong huyết tương, khi dùng thuốc cùng bữa ăn bình thường.

Phân bố

Cả losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính gắn ≥ 99% vào protein huyết tương, chủ yếu vào albumin. Thể tích phân bố của losartan là 34 lít. Nghiên cứu trên chuột cống cho thấy losartan qua hàng rào máu não rất kém, có thể là không qua được.

Chuyển hoá

Khoảng 14% liều tiêm tĩnh mạch hoặc liều uống của losartan được chuyển thành chất chuyển hoá có hoạt tính sinh học. Sau khi uống và tiêm tĩnh mạch losartan kali đánh dấu bằng ^{14}c, chất đánh dấu tuần hoàn trong huyết tương chủ yếu là losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính. Sự chuyển hoá tối thiểu của losartan sang chất chuyển hoá có hoạt tính gặp ở khoảng 1% số người nghiên cứu.

Ngoài chất chuyển hoá có hoạt tính, còn có các chất chuyển hoá không có hoạt tính được tạo thành, bao gồm hai chất chính được tạo nên do hydroxyl hoá chuỗi nhánh butyl và một chất chuyển hoá phụ là N-2 tetrazole glucuronide.

Thải trừ

Độ thanh lọc huyết tương của losartan là 600 mL/phút, của chất chuyển hoá có hoạt tính là 50 mL/phút. Độ thanh lọc qua thận của losartan là khoảng 74 mL/phút và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 26 mL/phút. Khi dùng losartan theo đường uống, khoảng 4% liều dùng sẽ đào thải nguyên vẹn qua nước tiểu và khoảng 6% liều dùng sẽ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hoá có hoạt tính. Dược động học của losartan và của chất chuyển hoá là tuyến tính với liều uống losartan kali tới 200 mg.

Sau khi uống, nồng độ của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương giảm theo hàm nhiều số mũ với thời gian bán thải cuối cùng khoảng 2 giờ (với losartan) và 6-9 giờ (với chất chuyển hoá). Với liều mỗi ngày 100 mg, cả losartan và chất chuyển hoá còn hoạt tính đều không tích lũy đáng kể trong huyết tương.

Losartan và chất chuyển hoá đều thải qua mật và nước tiểu. Sau khi uống một liều losartan đánh dấu với ^{14}c, khoảng 35% chất đánh dấu tìm thấy trong nước tiểu, 58% tìm thấy trong phân.

Đặc điểm người bệnh

Ở người bệnh có xơ gan nhẹ và trung bình do nghiện rượu, nồng độ của losartan và của chất chuyển hóa trong huyết tương cao gấp 5 lần (với losartan) và 1,7 lần (với chất chuyển hoá) so với những người nam tình nguyện khoẻ mạnh sau khi uống thuốc.

Không thể loại losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu.

https://trungtamthuoc.com/

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô mát, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 3 năm kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên và địa chỉ của cơ sở sản xuất:
MICRO LABS LIMITED
92 Sipcot Industrial complex, Hosur-635 126, Tamil Nadu, Ấn Độ.