

Thuốc kê đơn

R_x FLAMOSAR

(Losartan Potassium Tablets 50 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

*Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại
gặp phải khi sử dụng thuốc*

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Losartan kali USP 50 mg

Thành phần tá dược: Tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể (PH 102), ethylcellulose (Ethocel N7) (6 - 10cps), hypromellose (Methocel E - 5 LV Premium), natri starch glycolat, keo silicon dioxid (Aerosil 200), talc, magnesi stearat, Instacoat A04D00116 (màu xanh nhạt).

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

3. MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén bao phim màu xanh lá cây nhạt, hình tròn, hai mặt lõm và trơn.

4. CHỈ ĐỊNH

- Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn và trẻ em, thanh thiếu niên từ 6 - 18 tuổi.
- Điều trị bệnh thận ở bệnh nhân trưởng thành bị tăng huyết áp và đái tháo đường typ 2 có protein niệu $\geq 0,5$ g/ngày như là một phần của trị liệu chống tăng huyết áp.
- Điều trị suy tim mạn tính ở bệnh nhân trưởng thành khi điều trị bằng các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE) là không phù hợp do bất dung nạp đặc biệt là tác dụng phụ gây ho hoặc bị chống chỉ định. Bệnh nhân suy tim đã ổn định với một thuốc ức chế ACE không nên chuyển sang dùng losartan. Nên điều trị ở bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái $\leq 40\%$, ổn định lâm sàng và đang sử dụng phác đồ điều trị đã được thiết lập cho bệnh suy tim mạn tính.
- Làm giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân trưởng thành tăng huyết áp có phì đại thất trái trên điện tâm đồ.

5. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Tăng huyết áp

Liều khởi đầu và liều duy trì thông thường là 50 mg, 1 lần/ngày cho mọi đối tượng bệnh nhân.

Hiệu quả hạ áp tối đa đạt được sau 3 - 6 tuần điều trị. Lợi ích điều trị có thể tăng lên ở một số bệnh nhân khi tăng liều đến 100 mg, 1 lần/ngày (vào buổi sáng).

Có thể dùng losartan cùng với các thuốc chống tăng huyết áp khác đặc biệt là thuốc lợi tiểu (chẳng hạn hydrochlorothiazid).

Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bị tăng huyết áp có protein niệu $\geq 0,5$ g/ngày

Liều khởi đầu thông thường là 50 mg, 1 lần/ngày. Có thể tăng liều lên 100 mg, 1 lần/ngày tùy theo đáp ứng huyết áp sau khi bắt đầu điều trị 1 tháng trở đi. Có thể dùng đồng thời losartan với các thuốc chống tăng huyết áp khác (chẳng hạn thuốc lợi tiểu, chẹn kênh calci, chẹn alpha hoặc beta và các thuốc tác động lên thần kinh trung ương) cũng như với insulin và các thuốc hạ đường huyết phổ biến khác (chẳng hạn các sulfonylurea, các glitazon và các thuốc ức chế glucosidase).

Suy tim

Liều khởi đầu thông thường của losartan trên bệnh nhân suy tim là 12,5 mg, 1 lần/ngày. Nên chỉnh liều theo tuần (chẳng hạn 12,5 mg/ngày, 25 mg/ngày, 50 mg/ngày, 100 mg/ngày cho đến liều tối đa là 150 mg/ngày).

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

Liều khởi đầu thông thường là 50 mg losartan, 1 lần/ngày. Nên bổ sung 1 liều thấp hydrochlorothiazid và/hoặc tăng liều losartan lên 100 mg, 1 lần/ngày tùy theo đáp ứng huyết áp của bệnh nhân.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân giảm thể tích nội mạch

Đối với bệnh nhân giảm thể tích nội mạch (chẳng hạn bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao), nên cân nhắc liều khởi đầu 25 mg, 1 lần/ngày.

Bệnh nhân suy thận và thẩm tách máu

Không cần chỉnh liều khởi đầu cho bệnh nhân suy thận và bệnh nhân thẩm tách máu.

Bệnh nhân suy gan

Nên cân nhắc sử dụng liều thấp hơn cho bệnh nhân có tiền sử suy gan. Chưa có kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân suy gan nặng, vì vậy chống chỉ định losartan cho bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhi

Từ 6 tháng - dưới 6 tuổi

Hiệu quả và tính an toàn của thuốc trên trẻ em từ 6 tháng đến dưới 6 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu sẵn có được mô tả trong phần dược lực học và dược động học nhưng chưa có khuyến cáo về liều dùng.

Từ 6 tuổi đến 18 tuổi

Đối với bệnh nhân có thể nuốt viên thuốc, liều khuyến cáo là 25 mg, 1 lần/ngày cho bệnh nhân từ trên 20 kg đến < 50 kg (trong trường hợp ngoại lệ, có thể tăng đến liều tối đa 50 mg, 1 lần/ngày). Nên chỉnh liều dựa trên đáp ứng huyết áp.

Đối với bệnh nhân > 50 kg, liều thông thường là 50 mg, 1 lần/ngày. Trong trường hợp ngoại lệ, có thể chỉnh liều đến liều tối đa 100 mg, 1 lần/ngày. Liều > 1,4 mg/kg (hoặc vượt quá 100 mg) mỗi ngày chưa được nghiên cứu trên bệnh nhi.

Không khuyến cáo sử dụng losartan cho bệnh nhân dưới 6 tuổi do dữ liệu sẵn có trên đối tượng bệnh nhân này còn hạn chế.

Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em có độ lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m² do không có dữ liệu sẵn có (xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc”).

Losartan cũng không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em suy gan (xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều cho người cao tuổi. Nên cân nhắc khi khởi đầu điều trị cho bệnh nhân > 75 tuổi với liều 25 mg.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống. Nên uống thuốc với nước. Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn.

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với losartan hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Quý II hoặc quý III của thai kỳ
- Suy gan nặng
- Phối hợp với thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/ 1,73 m²).

7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn

Phù mạch: Nên theo dõi cẩn thận những bệnh nhân có tiền sử phù mạch (phù mắt, sưng môi, cổ họng và/hoặc lưỡi).

Hạ huyết áp và mất cân bằng dịch/điện giải

Hạ huyết áp triệu chứng đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên và sau khi tăng liều có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch và/hoặc giảm natri do điều trị lợi tiểu mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn. Những tình trạng như vậy cần được điều chỉnh trước khi sử dụng losartan hoặc khởi đầu điều trị với liều thấp hơn. Nguyên tắc này cũng được áp dụng cho trẻ từ 6 đến 18 tuổi.

Mất cân bằng điện giải

Mất cân bằng điện giải xảy ra phổ biến ở những bệnh nhân suy thận kèm hoặc không kèm đái tháo đường và nên được điều trị. Trong một thử nghiệm lâm sàng tiến hành trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kèm bệnh thận, tỷ lệ tăng kali máu ở nhóm điều trị với losartan

cao hơn ở nhóm dùng giả dược. Vì vậy, nên theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết tương cũng như độ thanh thải creatinin đặc biệt ở bệnh nhân bị suy tim và có độ thanh thải creatinin trong khoảng 30 - 50 ml/phút.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời losartan với các thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali, muối thay thế chứa kali.

Suy gan

Dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ losartan trong huyết tương giảm đáng kể ở bệnh nhân xơ gan vì vậy nên cân nhắc sử dụng liều thấp hơn ở bệnh nhân có tiền sử suy gan. Chưa có kinh nghiệm sử dụng losartan cho bệnh nhân suy gan nặng vì vậy không được sử dụng losartan cho đối tượng bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng losartan cho trẻ em bị suy gan.

Suy thận

Thay đổi chức năng thận bao gồm suy thận đã được báo cáo như là hậu quả của việc ức chế hệ renin - angiotensin (đặc biệt, ở bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc hệ renin - angiotensin - aldosteron như bệnh nhân suy gan nặng hoặc rối loạn chức năng thận sẵn có). Cũng như các thuốc ảnh hưởng lên hệ renin - angiotensin - aldosteron, tăng ure máu và creatinin huyết thanh đã được báo cáo ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận còn chức năng. Những thay đổi chức năng thận này có thể đảo ngược sau khi ngừng dùng thuốc. Nên sử dụng losartan thận trọng ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận còn chức năng.

Bệnh nhân nhi bị suy thận

Không khuyến cáo sử dụng losartan cho bệnh nhân trẻ em có tốc độ lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m² do không có dữ liệu sẵn có.

Nên theo dõi chức năng thận thường xuyên trong quá trình điều trị với losartan do chức năng thận có thể xấu đi, đặc biệt trong những tình trạng khác (sốt, mất nước) có khả năng ảnh hưởng đến chức năng thận.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời losartan với các thuốc ức chế ACE do phối hợp này ảnh hưởng đến chức năng thận.

Ghép thận

Chưa có kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân mới ghép thận.

Tăng aldosteron nguyên phát

Nhìn chung những bệnh nhân tăng aldosteron nguyên phát sẽ không đáp ứng với các thuốc điều trị tăng huyết áp tác động thông qua sự ức chế hệ thống renin - angiotensin. Do vậy không khuyến cáo sử dụng losartan ở những bệnh nhân này.

Bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não

Cũng như các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, việc giảm áp lực máu quá mức ở bệnh nhân bị bệnh tim do thiếu máu cục bộ và bệnh mạch máu não có thể dẫn tới nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Suy tim

Cũng như các thuốc tác động lên hệ renin - angiotensin, nguy cơ hạ huyết áp động mạch nghiêm trọng và suy thận có nguy cơ xảy ra ở bệnh nhân suy tim kèm hoặc không kèm suy thận.

Chưa có đầy đủ kinh nghiệm sử dụng losartan cho những bệnh nhân suy tim kèm suy thận nặng, bệnh nhân suy tim nặng (NYHA mức độ IV) cũng như bệnh nhân suy tim có nhịp tim nhanh triệu chứng đe dọa tính mạng. Vì vậy, nên sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân này. Thận trọng khi phối hợp losartan với thuốc chẹn beta.

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

Như các thuốc giãn mạch khác, cần đặc biệt thận trọng cho các bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá hay bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Tá dược

Thuốc chứa lactose. Bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng thuốc này.

Phụ nữ có thai

Không nên bắt đầu điều trị với losartan trong thời kỳ mang thai. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn được chứng minh khi sử dụng trong thai kỳ trừ khi việc tiếp tục sử dụng losartan được cho là thật sự cần thiết. Khi bệnh nhân được chẩn đoán là mang thai, ngay lập tức dừng điều trị với losartan và nếu cần nên bắt đầu áp dụng trị liệu thay thế.

Những chú ý khác

Qua ghi nhận về các thuốc ức chế men chuyển angiotensin cho thấy losartan và các thuốc kháng angiotensin rõ ràng cho tác dụng hạ huyết áp kém ở những người da đen, có thể do tỉ lệ cao người da đen tăng huyết áp có tình trạng renin thấp hơn.

Phong bế kép hệ renin - angiotensin - aldosteron

Đã có bằng chứng về việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Vì thế, nên giới hạn sự phong bế kép hệ renin - angiotensin - aldosteron thông qua phối hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu liệu pháp ức chế kép được xem là thật sự cần thiết, chỉ nên sử dụng dưới sự giám sát của nhân viên y tế và theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II cho bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

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

Phụ nữ có thai

Đã biết đến nguy cơ dị tật thai ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Không nên sử dụng ở 3 tháng đầu, chống chỉ định ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Ngừng thuốc ngay lập tức nếu phát hiện có thai.

Phụ nữ cho con bú

Không biết losartan có tiết vào sữa mẹ hay không, nhưng có những lượng đáng kể losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc trong sữa của chuột cống. Do tiềm năng có hại cho trẻ nhỏ đang bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

9. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên khi lái xe và vận hành máy móc nên lưu ý rằng tình trạng chóng mặt hoặc ngủ lơ mơ có thể thỉnh thoảng xuất hiện khi đang sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp đặc biệt lúc khởi đầu điều trị hoặc lúc tăng liều.

10. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các thuốc chống tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ áp của losartan. Sử dụng đồng thời với các thuốc có thể gây hạ huyết áp (như thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, baclofen và amifostin) có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Losartan chuyển hoá chủ yếu qua cytochrom P450 (CYP) 2C9 thành chất chuyển hoá acid carboxylic có hoạt tính. Trong một thử nghiệm lâm sàng, fluconazol (chất ức chế CYP2C9) làm giảm khoảng 50% chất chuyển hoá có hoạt tính. Nghiên cứu cho thấy việc phối hợp losartan với rifampicin (chất cảm ứng enzym chuyển hoá) làm giảm 40% nồng độ chất chuyển hoá có hoạt tính trong huyết tương. Chưa rõ ảnh hưởng lâm sàng của tác dụng này.

Không ghi nhận sự khác biệt về phơi nhiễm thuốc khi sử dụng đồng thời với fluvastatin (chất ức chế yếu CYP2C9).

Cũng như các thuốc chẹn angiotensin II khác, việc sử dụng đồng thời với các thuốc giữ kali (chẳng hạn thuốc lợi tiểu giữ kali: amilorid, triamteren, spironolacton) hoặc thuốc làm tăng nồng độ kali (như heparin), bổ sung kali, muối thay thế chứa kali có thể làm tăng kali trong huyết thanh. Không khuyến cáo phối hợp với các thuốc này.

Sự gia tăng nồng độ lithi huyết thanh và độc tính có thể hồi phục được đã được ghi nhận khi dùng chung lithi với các chất ức chế men chuyển angiotensin.

Rất hiếm trường hợp được báo cáo khi dùng chung với chất đối kháng thụ thể angiotensin II. Nếu việc phối hợp là thật sự cần thiết, nên theo dõi nồng độ lithium trong huyết thanh trong suốt thời gian dùng phối hợp.

Khi dùng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II với các NSAID (chẳng hạn thuốc ức chế chọn lọc COX - 2, acetylsalicylic acid liều kháng viêm và các NSAID không chọn lọc), tác dụng chống tăng huyết áp có thể giảm. Sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II hoặc các thuốc lợi tiểu với NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm chức năng thận xấu đi bao gồm cả suy thận cấp và tăng kali huyết thanh đặc biệt ở bệnh nhân sẵn có chức năng thận yếu. Nên thận trọng khi phối hợp thuốc đặc biệt ở người cao tuổi.

Nên bù nước đầy đủ cho bệnh nhân và cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi khởi đầu phối hợp và định kỳ sau đó.

Dữ liệu lâm sàng cho thấy ức chế kép hệ renin - angiotensin - aldosteron (RAAS) thông qua việc phối hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren liên quan đến tần suất cao hơn của tác dụng phụ chẳng hạn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với sử dụng một thuốc tác động lên RAAS.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$) và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$).

Phần lớn các tác dụng không mong muốn đều thoáng qua và mất dần theo thời gian.

Thường gặp

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Thần kinh trung ương: Mất ngủ, choáng váng.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng kali huyết.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, khó tiêu.

Huyết học: Hạ nhẹ hemoglobin và hematocrit.

Thần kinh cơ - xương: Đau lưng, đau chân, đau cơ.

Thận: Hạ acid uric huyết (khi dùng liều cao).

Hô hấp: Ho (ít hơn khi dùng các chất ức chế ACE), sung huyết mũi, viêm xoang.

Ít gặp

Tim mạch: Hạ huyết áp tư thế đứng, đau ngực, block AV độ II, đánh trống ngực, nhịp chậm xoang, nhịp tim nhanh, phù mắt, đỏ mắt.

Thần kinh trung ương: Lo âu, mất điều hòa, lú lẫn, trầm cảm, đau nửa đầu, đau đầu, rối loạn giấc ngủ, sốt, chóng mặt.

Da: Rụng tóc, viêm da, da khô, ban đỏ, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, mề đay, vết bầm, ngoại ban.

Nội tiết - chuyển hóa: Bệnh gút.

Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón, đầy hơi, nôn, mất vị giác, viêm dạ dày.

Sinh dục - tiết niệu: Bất lực, giảm ham muốn tình dục, tiểu nhiều, tiểu đêm.

Gan: Tăng nhẹ các xét nghiệm chức năng gan và tăng nhẹ bilirubin.

Thần kinh cơ xương: Dị cảm, run, đau xương, yếu cơ, phù khớp, đau xơ cơ.

Mắt: Nhìn mờ, viêm kết mạc, giảm thị lực, nóng rát và nhức mắt.

Tai: Ò tai.

Thận: Nhiễm khuẩn đường niệu, tăng nhẹ creatinin hoặc urê.

Hô hấp: Khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, sung huyết đường thở, khó chịu ở họng.

Các tác dụng khác: Toát mồ hôi.

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều có thể hay gặp nhất có lẽ là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh phó giao cảm (dây thần kinh phế vị).

Nếu hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, phải điều trị hỗ trợ. Trong trường hợp ngộ độc đường uống, có thể sử dụng than hoạt. Sau đó nên theo dõi chặt các thông số sống. Có thể điều chỉnh các thông số sống nếu cần thiết.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều không thể loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Mã ATC: C09CA01.

Cơ chế tác dụng:

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

Angiotensin II, tạo thành từ angiotensin I trong phản ứng do enzym chuyển angiotensin (ACE) xúc tác, là một chất co mạch mạnh; đó là hormon kích hoạt mạch chủ yếu của hệ thống renin - angiotensin, và là một thành phần quan trọng trong sinh lý bệnh học của tăng huyết áp. Angiotensin II cũng kích thích vỏ tuyến thượng thận tiết aldosteron. Losartan và chất chuyển hóa chính có hoạt tính chẹn tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách ngăn cản có chọn lọc angiotensin II, không cho gắn vào thụ thể AT1 có trong nhiều mô (thí dụ cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận). Trong nhiều mô, cũng thấy có thụ thể AT2 nhưng không rõ thụ thể này có liên quan gì đến điều hòa tim mạch hay không. Cả losartan và chất chuyển hóa chính có hoạt tính đều không biểu lộ tác dụng chủ vận cục bộ ở thụ thể AT1 và đều có ái lực với thụ thể AT1 lớn hơn nhiều (khoảng 1000 lần) so với thụ thể AT2. Losartan là một chất ức chế cạnh tranh, thuận nghịch của thụ thể AT1. Chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc mạnh hơn từ 10 đến 40 lần so với losartan, tính theo trọng lượng và là một chất ức chế không cạnh tranh, thuận nghịch của thụ thể AT1. Losartan không ức chế ACE (kininase II) - enzym giáng hoá bradykinin. Vì vậy, không có nguy cơ tác dụng không mong muốn qua trung gian bradykinin.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, losartan hấp thu tốt và chuyển hóa bước đầu nhiều qua gan nhờ các enzym cytochrom P450. Sinh khả dụng của losartan xấp xỉ 33%. Thời gian đạt được nồng độ đỉnh trung bình của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính lần lượt là 1 giờ và 3 - 4 giờ.

Phân bố

Cả losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó liên kết với protein huyết tương $\geq 99\%$, chủ yếu là với albumin. Thể tích phân bố của losartan khoảng 34 lít.

Chuyển hoá

Một phần thuốc được chuyển hoá thành chất chuyển hoá có hoạt tính acid carboxylic - chất đảm nhiệm cho phần lớn đặc tính đối kháng thụ thể angiotensin II khi điều trị với losartan. Khoảng 14% liều losartan uống chuyển thành chất chuyển hoá có hoạt tính. Ngoài chất chuyển hoá có hoạt tính acid carboxylic, một số chất chuyển hoá không có hoạt tính cũng được hình thành. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng cytochrom P450 2C9 và 3A4 liên quan đến chuyển dạng sinh học losartan thành các chất chuyển hoá của nó.

Thải trừ

Độ thanh thải huyết tương của losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó tương ứng là khoảng 600 ml/phút và 50 ml/phút. Độ thanh thải thận của losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó theo thứ tự vào khoảng 74 ml/phút và 26 ml/phút. Sau khi uống losartan, khoảng 4% liều dùng được thải trừ ở dạng không biến đổi trong nước tiểu, và khoảng 6% liều dùng được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hoá có hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó là tuyến tính với liều losartan kali uống lên đến 200 mg.

Thời gian bán thải của losartan là khoảng 2 giờ, và của chất chuyển hoá có hoạt tính vào khoảng 6 - 9 giờ.

Cả losartan và chất chuyển hoá của nó đều thải trừ qua mật và qua nước tiểu. Sau khi uống một liều losartan đánh dấu ^{14}C ở người, khoảng 35% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 58% trong phân.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Sau khi dùng liều uống, nồng độ trong huyết tương và AUC của losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính tăng lên khoảng 50 - 90% ở bệnh nhân suy thận nhẹ (thanh thải creatinin khoảng 50 đến 74 ml/phút) hoặc trung bình (thanh thải creatinin từ 30 - 49 ml/phút). Trong nghiên cứu này, thanh thải tại thận của cả losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính giảm 55 - 85% ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Không thể loại trừ losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính bằng thẩm tách máu.

Suy gan

Sau khi dùng thuốc đường uống cho bệnh nhân bị xơ gan do rượu mức độ nhẹ đến trung bình, nồng độ losartan và các chất chuyển hoá có hoạt tính trong huyết tương lần lượt cao gấp 5 lần và khoảng 1,7 lần so với người tình nguyện nam, trẻ. So với người bình thường, thanh thải huyết tương toàn phần của losartan ở bệnh nhân suy gan thấp hơn khoảng 50% và sinh khả dụng đường uống tăng khoảng gấp đôi. Nên sử dụng liều khởi đầu 25 mg cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Chưa nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

17. HẠN DÙNG CỦA THUỐC

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

TCCS.

19. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: **Flamingo Pharmaceuticals Ltd.**

Địa chỉ: R-662, T.T.C Industrial Area, MIDC, Rabale, Navi Mumbai Thane 400701, Maharashtra State, India (Ấn Độ).

