

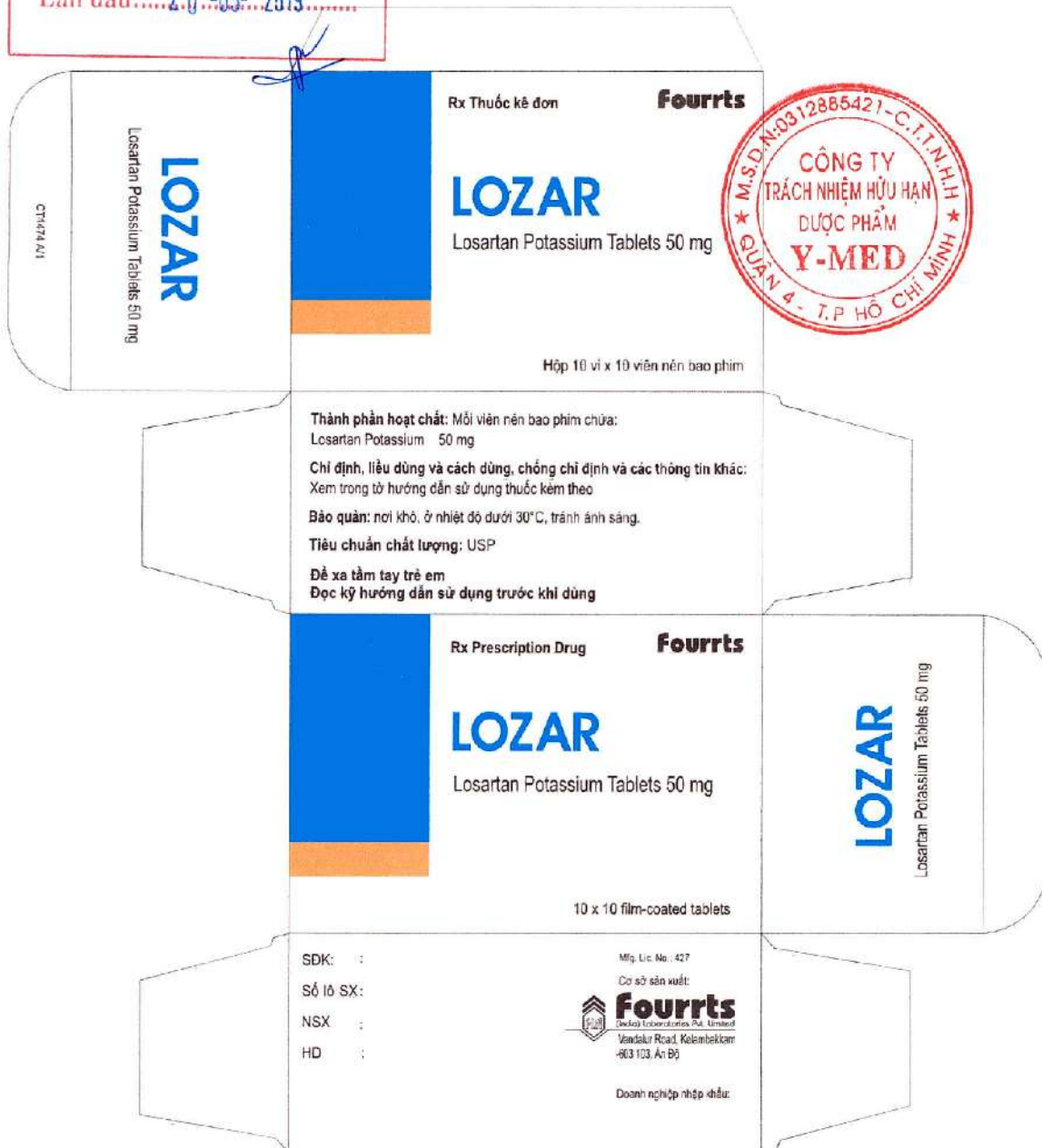
ST: 155, D102
B51

29034

27/11/2018

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 29-03-2019



Losartan Potassium Tablets 50 mg
LOZAR

Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.

Keep out of reach of children.



Losartan Potassium Tablets 50 mg
LOZAR

Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.

Keep out of reach of children.



Losartan Potassium Tablets 50 mg
LOZAR

Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.

Keep out of reach of children.



Losartan Potassium Tablets 50 mg
LOZAR

Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.

Keep out of reach of children.



Losartan Potassium Tablets 50 mg
LOZAR

Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.

Keep out of reach of children.



Keep out of reach of children.
Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.
Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Losartan Potassium Tablets 50 mg
LOZAR



Keep out of reach of children.
Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.
Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Losartan Potassium Tablets 50 mg
LOZAR



Keep out of reach of children.
Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.
Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Losartan Potassium Tablets 50 mg
LOZAR



Keep out of reach of children.
Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.
Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Losartan Potassium Tablets 50 mg
LOZAR



Keep out of reach of children.
Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.
Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Losartan Potassium Tablets 50 mg
LOZAR

200 % Layout

Losartan Potassium Tablets 50 mg

LOZAR

Each film coated tablet contains:
Losartan Potassium 50 mg

Storage : Store below 30°C, in a dry place.
Protect from light.

Keep out of reach of children.

BP0560 A/1

Mfg. Lic. No.: 427

Manufactured by

Fourrts

(India) Laboratories Pvt. Limited

Yandakur Road, Kolambakkam - 605 103

Tamil Nadu, INDIA.

CÔNG TY

TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN

ĐƯỢC PHẨM

Y-MEI

QUẬN 4 - T.P. HỒ CHÍ MINH

MSD.N.0312555421-C.T.T.N.

Số lô SX, HD: được in trên vỉ

Rx

LOZAR

(Viên nén bao phim losartan kali 50 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Losartan kali..... 50 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, anhydrous lactose, pregelatinized starch, croscarmellose natri, magnesi stearat, hypromellose, methacrylic acid-ethyl acrylat (Copolymer 1:1) (loại:B), triethyl citrat, titan dioxyd.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng, một mặt được dập nổi chữ “L/P”, mặt còn lại được dập nổi số “50”

CHỈ ĐỊNH

LOZAR được chỉ định để điều trị trong các trường hợp sau:

- Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn và trẻ em và thanh thiếu niên từ 6-18 tuổi.
- Điều trị bệnh thận ở bệnh nhân tăng huyết áp có kèm đái tháo đường tuýp 2 với protein niệu $\geq 0,5$ g/ngày như là một phần của liệu pháp hạ huyết áp.
- Điều trị suy tim mạn tính ở người lớn khi điều trị bằng các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE) được xem là không phù hợp do không tương thích, đặc biệt là bị ho, hoặc chống chỉ định dùng chất ức chế này. Với những bệnh nhân bị suy tim mà đã điều trị ổn định với thuốc ức chế ACE không nên chuyển sang dùng losartan. Các bệnh nhân cần có phân suất tống máu thất trái $\leq 40\%$ và cần ổn định về mặt lâm sàng và thực hiện trên một phác đồ điều trị đã được xác lập sẵn cho bệnh nhân suy tim mạn.
- Giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân người lớn tăng huyết áp có kèm phì đại thất trái được xác nhận bằng điện tâm đồ.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Tăng huyết áp

Liều khởi đầu và liều duy trì thông thường cho hầu hết các bệnh nhân là 50 mg một lần mỗi ngày. Tác dụng hạ huyết áp tối đa đạt được sau khi bắt đầu điều trị 3-6 tuần. Một số bệnh nhân có thể đáp ứng với trị liệu tốt hơn khi tăng liều dùng lên đến 100 mg một lần mỗi ngày (vào buổi sáng).

Losartan có thể được sử dụng cùng với các thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt là với các thuốc lợi tiểu (như hydrochlorothiazide).

Bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường tuýp 2 với protein niệu $\geq 0,5$ g/ngày

Liều khởi đầu thường dùng là 50 mg một lần mỗi ngày. Có thể tăng liều lên đến 100 mg một lần mỗi ngày dựa trên đáp ứng huyết áp một tháng sau khi bắt đầu điều trị. Losartan có thể được sử dụng với các thuốc hạ huyết áp khác (chẳng hạn như thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn alpha hoặc beta, và các thuốc hạ huyết áp tác động lên trung tâm) cũng như với insulin và các thuốc hạ đường huyết khác (như sulfonylurea, glitazone và các thuốc ức chế glucosidase).

Suy tim



Liều khởi đầu thông thường ở bệnh nhân suy tim là 12,5 mg một lần mỗi ngày. Thường phải điều chỉnh liều hàng tuần (tức là 12,5 mg mỗi ngày, 25 mg mỗi ngày, 50 mg mỗi ngày, 100 mg mỗi ngày, tối đa 150 mg một lần mỗi ngày) tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.

Giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân bị tăng huyết áp có phì đại thất trái được xác nhận bằng điện tâm đồ

Liều khởi đầu thông thường là 50 mg losartan một lần mỗi ngày. Hydrochlorothiazide liều thấp có thể được thêm vào và/hoặc liều losartan nên được tăng đến 100 mg một lần mỗi ngày dựa vào đáp ứng của huyết áp.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Sử dụng ở bệnh nhân giảm thể tích nội mạch:

Ở bệnh nhân giảm thể tích nội mạch (ví dụ như những người điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao), nên bắt đầu điều trị với 25 mg một lần mỗi ngày..

Sử dụng ở bệnh nhân bị suy thận và bệnh nhân thẩm phân máu:

Không cần điều chỉnh liều ban đầu ở bệnh nhân bị suy thận và ở bệnh nhân thẩm phân máu.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan:

Nên xem xét dùng liều thấp hơn khi sử dụng cho những bệnh nhân có tiền sử suy gan. Chưa có kinh nghiệm sử dụng losartan ở bệnh nhân bị suy gan nặng. Do đó, không sử dụng losartan cho bệnh nhân bị suy gan nặng.

Trẻ em:

Trẻ từ 6 tháng đến dưới 6 tuổi

Độ an toàn và hiệu quả của losartan ở trẻ từ 6 tháng đến dưới 6 tuổi vẫn chưa được xác định.

Trẻ từ 6 đến 18 tháng tuổi

Đối với bệnh nhân có thể nuốt viên thuốc, liều khuyến cáo là 25 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có cân nặng từ 20 đến 50 kg (Trong một vài trường hợp ngoại lệ, liều có thể tăng lên tối đa là 50 mg một lần mỗi ngày). Liều dùng nên được điều chỉnh theo đáp ứng của huyết áp.

Ở bệnh nhân có cân nặng > 50 kg, liều thông thường là 50 mg một lần mỗi ngày. Trong một vài trường hợp ngoại lệ, liều dùng có thể tăng đến liều tối đa là 100 mg một lần mỗi ngày. Liều dùng cao hơn 1,4 mg/kg (hoặc trên 100 mg) hàng ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi.

Khuyến cáo không sử dụng losartan cho trẻ em dưới 6 tuổi, vì dữ liệu còn hạn chế ở nhóm bệnh nhân này.

Không nên dùng losartan cho trẻ em có tốc độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút/1,73 m², do không có dữ liệu ở nhóm bệnh nhân này.

Losartan cũng không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em bị suy gan.

Người già:

Mặc dù cần cân nhắc khi bắt đầu điều trị với 25 mg ở bệnh nhân trên 75 tuổi, nhưng thường không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi.

Cách dùng

Viên thuốc nên được nuốt toàn bộ với một cốc nước

Viên thuốc có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc không.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với losartan kali hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ mang thai ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.
- Bệnh nhân bị suy gan nặng.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời losartan với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73m²).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phản ứng quá mẫn:

Phù mạch. Bệnh nhân có tiền sử phù mạch (sưng mắt, môi, cổ họng và/hoặc lưỡi) nên được theo dõi cẩn thận.

Hạ huyết áp và mất cân bằng dịch/ điện giải:



Hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt là sau khi dùng liều đầu tiên và sau khi tăng liều, có thể xảy ra ở những bệnh nhân mà thiếu thể tích và hoặc natri do điều trị thuốc lợi niệu mạnh, chế độ ăn kiêng muối, tiêu chảy hoặc nôn. Những tình trạng này cần được điều trị trước khi dùng losartan, hoặc nên điều chỉnh liều khởi đầu thấp hơn. Những điều này cũng áp dụng đối với trẻ em từ 6 đến 18 tuổi.

Mất cân bằng điện giải:

Mất cân bằng điện giải thường gặp ở bệnh nhân suy thận, có hoặc không có bệnh tiểu đường, cần được theo dõi. Trong một thử nghiệm lâm sàng tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có bệnh thận, tỷ lệ tăng kali huyết ở nhóm điều trị bằng losartan cao hơn so với nhóm dùng giả dược. Vì vậy, cần theo dõi sát nồng độ kali huyết tương cũng như độ thanh thải creatinin, đặc biệt là ở bệnh nhân bị suy tim và độ thanh thải creatinin từ 30-50 ml / phút.

Không dùng thuốc này đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, thực phẩm bổ sung kali và các chất thay thế chứa muối kali.

Suy gan:

Các dữ liệu được động học cho thấy có sự tăng có ý nghĩa nồng độ losartan trong huyết tương ở các bệnh nhân bị xơ gan, nên dùng liều thấp hơn cho những bệnh nhân có tiền sử suy gan. Không có kinh nghiệm điều trị với losartan ở bệnh nhân suy gan nặng. Vì vậy, không dùng losartan cho bệnh nhân suy gan nặng.

Không khuyến nghị dùng losartan cho trẻ em bị suy gan.

Suy thận:

Do hậu quả của ức chế hệ thống renin-angiotensin, thay đổi 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-aldosterone như những bệnh nhân bị suy tim nặng hoặc đã bị rối loạn chức năng thận trước đó). Cũng như với các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone, 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 một bên; những thay đổi trong chức năng thận có thể hồi phục khi ngưng điều trị. Cần thận trọng khi dùng losartan ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên.

Sử dụng ở bệnh nhi bị suy thận:

Losartan không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em có tốc độ lọc cầu thận $< 30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$ do không có dữ liệu dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

Nên thường xuyên theo dõi chức năng thận trong thời gian điều trị với losartan bởi vì nó có thể làm tình trạng bệnh trầm trọng thêm. Đặc biệt khi losartan dùng cho người có các tình trạng khác có khả năng ảnh hưởng đến chức năng thận (sốt, mất nước)

Sử dụng đồng thời losartan và các thuốc ức chế ACE cho thấy làm suy giảm chức năng thận. Do vì thế, không khuyến nghị dùng chung các thuốc này.

Bệnh nhân ghép thận:

Chưa có kinh nghiệm dùng thuốc ở các bệnh nhân ghép thận gần đây.

Tăng aldosteron nguyên phát:

Bệnh nhân tăng aldosteronism nguyên phát thông thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp tác dụng thông qua ức chế hệ renin-angiotensin. Vì vậy, không khuyến nghị dùng losartan cho những bệnh nhân này.

Bệnh mạch vành tim và bệnh mạch máu não:

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

Suy tim:

Ở những bệnh nhân bị suy tim có hoặc không kèm theo suy thận, sử dụng losartan cũng như các thuốc khác tác động lên hệ renin-angiotensin làm tăng nguy cơ hạ huyết áp động mạch trầm trọng, và suy thận (thường là cấp tính).

Chưa có kinh nghiệm đầy đủ về điều trị bằng losartan ở bệnh nhân suy tim kèm theo suy thận nặng, ở những bệnh nhân bị suy nặng tim (độ IV theo phân loại của NYHA) cũng như ở những bệnh nhân bị suy tim và rối loạn nhịp tim có triệu chứng đe dọa tính mạng. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng losartan ở nhóm bệnh nhân này. Thận trọng khi kết hợp losartan với các thuốc chẹn beta.

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



Cũng như các thuốc giãn mạch khác, cần đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc có 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.

Các cảnh báo và thận trọng khác:

Theo quan sát cho các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, losartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác dường như ít có hiệu quả làm giảm huyết áp ở người da đen hơn so với người có màu da khác.

Chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS):

Có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời các chất ức chế ACE, chất chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng nồng độ kali trong máu và làm giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính). Chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone do sử dụng kết hợp các chất ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo. Nếu chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone được coi là hoàn toàn cần thiết, cần phải có sự giám sát chặt chẽ thường xuyên của chuyên gia về chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE và các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II ở những bệnh nhân đái tháo đường có bệnh thận.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không khuyến cáo dùng losartan trong suốt 3 tháng đầu của thai kỳ.

Chống chỉ định dùng losartan trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Các bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi sử dụng chất ức chế ACE trong 3 tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên sự gia tăng nhỏ nguy cơ không thể loại trừ. Mặc dù không kiểm soát được dữ liệu dịch tễ học về rủi ro với thuốc đối kháng thụ thể hệ angiotensin-II (AIIRAs), rủi ro tương tự cũng có thể tồn tại ở nhóm thuốc này. Trừ khi tiếp tục điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II được coi là cần thiết. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang thuốc điều trị hạ huyết áp thay thế đã được biết là an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi được xác định là mang thai, nên ngừng điều trị losartan ngay, và nếu cần thiết, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, suy giảm thần kinh, ít nước ối, chậm hóa xương hộp sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu đã dùng losartan từ 3 tháng giữa của thai kỳ, cần tiến hành siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng losartan nên được theo dõi chặt chẽ việc hạ huyết áp.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Không có thông tin về việc sử dụng losartan trong quá trình cho con bú, do đó khuyến cáo không sử dụng losartan và nên thay bằng trị liệu khác an toàn hơn, đặc biệt là khi cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non bú mẹ.

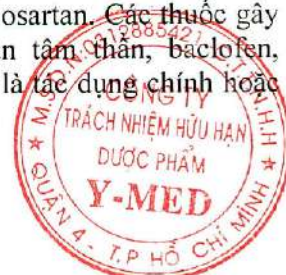
ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy cần phải lưu ý rằng chóng mặt hoặc buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi điều trị tăng huyết áp, đặc biệt khi bắt đầu điều trị.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc:

Các thuốc hạ huyết áp khác có thể làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp của losartan. Các thuốc gây hạ huyết áp như thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc điều trị rối loạn tâm thần, baclofen, amifostine: sử dụng đồng thời với những thuốc này làm huyết áp thấp, như là tác dụng chính hoặc là tác dụng phụ, có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.



Losartan được chuyển hóa chủ yếu qua cytochrome P450 (CYP) 2C9 thành chất chuyển hóa acid carboxy có hoạt tính. Trong một thử nghiệm lâm sàng cho thấy fluconazole (chất ức chế CYP2C9) làm giảm lượng chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan khoảng 50%. Khi dùng đồng thời losartan với rifampicin (chất cảm ứng các enzym chuyển hóa) làm giảm 40% nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan trong huyết thanh. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này vẫn chưa được biết. Không quan sát thấy sự khác biệt trong tiếp xúc với thuốc khi điều trị đồng thời với fluvastatin (chất ức chế yếu CYP2C9).

Cũng như các thuốc khác chặn angiotensin II hoặc chất có tác dụng tương tự, sử dụng đồng thời với các thuốc khác chứa kali (ví dụ thuốc lợi tiểu giữ kali: amiloride, triamterene, spironolactone) hoặc thuốc làm tăng nồng độ kali (ví dụ heparin), thực phẩm bổ sung kali hoặc các muối thay thế chứa kali có thể gây tăng nồng độ kali trong huyết tương. Không nên phối hợp các thuốc này với nhau.

Tăng có hồi phục nồng độ lithi trong huyết thanh và gây ngộ độc đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế ACE. Rất hiếm những trường hợp được báo cáo với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Nên thận trọng khi dùng đồng thời lithi và losartan. Nếu cần thiết kết hợp, phải theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh khi dùng chung hai thuốc này.

Khi các thuốc đối kháng angiotensin II dùng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (ví dụ thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic ở liều chống viêm và NSAID không chọn lọc), có thể gây giảm tác dụng hạ huyết áp. Dùng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu và các thuốc NSAID có thể làm tăng nguy cơ giảm chức năng thận, bao gồm có thể gây suy thận cấp, và tăng nồng độ kali trong huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận. Nên thận trọng khi kết hợp các thuốc này, đặc biệt ở người già. Bệnh nhân nên được bổ sung nước đầy đủ và xem xét theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị và kiểm tra định kỳ sau đó.

Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng việc chặn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) do sử dụng đồng thời các chất ức chế ACE, chất chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có thể làm tăng tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali trong máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng đơn lẻ các thuốc tác dụng lên hệ renin-angiotensin-aldosterone.

Tương kỵ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc 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 kiểm soát tiến hành trên 3.000 bệnh nhân người lớn 18 tuổi trở lên để điều trị tăng huyết áp vô căn.
- Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở 177 bệnh nhân từ 6 đến 16 tuổi bị tăng huyết áp.
- Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở trên 9.000 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 đến 80 tuổi bị phì đại thất trái.
- Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở trên 7.700 bệnh nhân người lớn bị suy tim mạn tính
- Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở trên 1.500 bệnh nhân tiểu đường type 2 từ 31 tuổi trở lên có protein niệu

Trong các thử nghiệm lâm sàng này, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là chóng mặt. Tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn dưới đây được định nghĩa như sau:

rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không biết tần suất (không thể ước lượng được từ các dữ liệu hiện có).

Bảng 1. Tần suất các tác dụng không mong muốn được xác định từ các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát giả được và kinh nghiệm hậu mãi

Tác dụng không	Tần suất tác dụng không mong muốn theo chỉ định
----------------	---



mong muốn					
	Tăng huyết áp	Tăng huyết áp ở bệnh nhân phì đại thất trái	Suy tim mạn tính	Tăng huyết áp ở bệnh nhân tiểu đường tít 2 mắc bệnh thận	Kinh nghiệm hậu mĩ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết					
Thiếu máu			Thường gặp		Không biết tần suất
Giảm tiểu cầu					Không biết tần suất
Rối loạn hệ miễn dịch					
Các phản ứng mẫn cảm, phản ứng phản vệ, phù mạch*, và viêm mạch**					Hiếm gặp
Rối loạn tâm thần					
Trầm cảm					Không biết tần suất
Rối loạn hệ thần kinh					
Chóng mặt	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Buồn ngủ	Ít gặp				
Đau đầu	Ít gặp		Ít gặp		
Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp				
Dị cảm			Hiếm gặp		
Đau nửa đầu					Không biết tần suất
Loạn vị giác					Không biết tần suất
Rối loạn tai và mê đạo					
Chóng mặt	Thường gặp	Thường gặp			
Ù tai					Không biết tần suất
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 tư thế (bao gồm hạ huyết	Ít gặp		Thường gặp	Thường gặp	



áp liên quan đến liều dùng)					
<u>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</u>					
Khó thở			Ít gặp		
Ho			Ít gặp		Không biết tần suất
<u>Rối loạn tiêu hóa</u>					
Đau bụng	Ít gặp				
Táo bón	Ít gặp				
Tiêu chảy			Ít gặp		Không biết tần suất
Buồn nôn			Ít gặp		
Nôn			Ít gặp		
<u>Rối loạn gan mật</u>					
Viêm tụy					Không biết tần suất
Viêm gan					Hiếm gặp
Bất thường chức năng gan					Không biết tần suất
<u>Rối loạn da và mô dưới da</u>					
Mề đay			Ít gặp		Không biết tần suất
Ngứa			Ít gặp		Không biết tần suất
Ban da	Ít gặp		Ít gặp		Không biết tần suất
Nhạy cảm với ánh sáng					Không biết tần suất
<u>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</u>					
Đau cơ					Không biết tần suất
Đau khớp					Không biết tần suất
Tiêu cơ vân					Không biết tần suất
<u>Rối loạn thận và tiết niệu</u>					
Suy giảm chức năng thận			Thường gặp		
Suy thận			Thường gặp		
<u>Rối loạn hệ sinh sản và vú</u>					
Rối loạn chức năng cương dương/ bất lực					Không biết tần suất



Rối loạn toàn thân và tại vị trí 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					Không biết tần suất
Ảnh hưởng đến các kết quả xét nghiệm					
Tăng kali máu	Thường gặp		Ít gặp [†]	Thường gặp [†]	
Tăng alanine aminotransferase (ALT) [§]	Hiếm gặp				
Tăng urê máu, creatinin huyết thanh, và kali huyết thanh			Thường gặp		
Hạ natri máu					Không biết tần suất
Hạ đường huyết				Thường gặp	

* Bao gồm sưng thanh quản, thanh môn, mặt, môi, cổ họng và / hoặc lưỡi (gây tắc nghẽn đường thở); ở một số các bệnh nhân phù mạch đã được báo cáo đã xảy ra liên quan đến việc dùng các loại thuốc khác, bao gồm cả các thuốc ức chế ACE.

** Bao gồm viêm mạch Henoch-Schönlein.

|| Đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm nội mạch, chẳng hạn bệnh nhân suy tim nặng hoặc đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao.

† thường gặp ở những bệnh nhân dùng liều 150 mg losartan thay vì 50 mg

‡ Trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên bệnh nhân tiểu đường typ 2 mắc bệnh thận, có 9,9% số bệnh nhân được điều trị bằng losartan bị tăng kali máu > 5,5 mmol / l và ở 3,4% số bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

§ Thường hết sau khi ngưng thuốc

Ngoài ra các tác dụng không mong muốn sau đây xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng losartan so với giả dược (không biết tần suất): đau lưng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu và các triệu chứng giống cúm.

Rối loạn thận và tiết niệu:

Là kết quả của sự ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone, thay đổi chức năng thận bao gồm cả suy thận đã được báo cáo xảy ra ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ; những sự thay đổi này có thể được hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Trẻ em

Các dữ liệu về phản ứng có hại xảy ra ở trẻ em tương tự như quan sát thấy ở người lớn. Các dữ liệu tác dụng không mong muốn trên đối tượng bệnh nhân trẻ em còn hạn chế.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Chưa có đầy đủ dữ liệu khi sử dụng thuốc quá liều ở người. Các biểu hiện quá liều hay gặp nhất là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Chứng nhịp tim chậm có thể xảy ra từ sự kích thích thần kinh phó giao cảm (dây thần kinh phế vị).

Cách xử trí

Nếu hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, cần có biện pháp điều trị hỗ trợ. Các biện pháp này phụ thuộc vào thời điểm uống thuốc và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Ổn định tim mạch nên được



ưu tiên. Sau khi uống thuốc quá liều, cần dùng than hoạt tính. Sau đó, phải thực hiện giám sát chặt chẽ các thông số của sự sống. Điều chỉnh các thông số sinh tồn nếu cần.
Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đều không thể loại bỏ được bằng thẩm tách máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất đối kháng Angiotensin II

Mã ATC: C09CA01

Losartan là chất đối kháng thụ thể hệ angiotensin-II (loại AT1) tổng hợp dùng đường uống. Angiotensin -II là một chất co mạch mạnh, là hormone hoạt hóa chủ yếu của hệ thống renin/angiotensin và là yếu tố quyết định quan trọng trong sinh lý bệnh học của tăng huyết áp. Angiotensin-II gắn kết với thụ thể AT1 được tìm thấy trong nhiều mô (ví dụ cơ trơn, tuyến thượng thận, thận và tim) và gây ra một số hoạt động sinh học quan trọng, bao gồm làm co mạch và tiết aldosterone. Angiotensin-II cũng kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn.

Losartan chọn lọc các thụ thể AT1. Trên *in vitro* và *in vivo* losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính acid carboxylic E-3174 chặn tất cả các tác dụng sinh lý có liên quan đến angiotensin-II, không phụ thuộc vào nguồn hoặc đường tổng hợp của nó.

Losartan không có tác dụng chủ vận cũng không ngăn chặn các thụ thể của các hormone hoặc các kênh ion quan trọng trong điều hòa tim mạch. Hơn nữa losartan không ức chế ACE (kininase II), enzyme làm thoái biến bradykinin. Do đó, không có sự gia tăng các tác động không mong muốn qua trung gian bradykinin.

Trong khi dùng losartan, sự loại bỏ phản hồi tiêu cực của angiotensin-II đối với sự tiết renin làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương (PRA). Tăng hoạt tính renin trong huyết tương dẫn đến tăng nồng độ angiotensin-II trong huyết tương. Mặc dù nồng độ angiotensin-II tăng nhưng tác dụng làm hạ huyết áp và ức chế nồng độ aldosterone vẫn được duy trì, cho thấy hiệu quả phong tỏa thụ thể angiotensin-II. Sau khi ngừng sử dụng losartan, hoạt tính renin và nồng độ angiotensin II trong huyết trở về nồng độ ban đầu trong vòng 3 ngày.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính có ái lực với thụ thể AT1 lớn hơn nhiều so với thụ thể AT2. Chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh hơn losartan từ 10 đến 40 lần tính theo trọng lượng cơ thể.

Các nghiên cứu tăng huyết áp

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, dùng losartan một lần mỗi ngày ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn từ nhẹ đến trung bình làm giảm có ý nghĩa thống kê huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương. Giá trị huyết áp đo sau khi dùng thuốc 24 giờ tương tự như sau khi dùng thuốc 5-6 giờ cho thấy tác dụng giảm huyết áp trên 24 giờ, nhịp sinh học tự nhiên được duy trì. Tác dụng hạ huyết áp ở thời điểm cuối mỗi liều khoảng 70-80% tác dụng đạt được ở thời điểm sau khi uống thuốc 5 đến 6 giờ.

Ngừng sử dụng losartan ở bệnh nhân tăng huyết áp không gây tăng huyết áp trở lại (hiện tượng hồi ứng). Mặc dù làm giảm đáng kể huyết áp, nhưng losartan không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên nhịp tim.

Losartan có hiệu quả tương đương ở những bệnh nhân nam và nữ, ở người trẻ tuổi (dưới 65 tuổi) và người già bị tăng huyết áp.

Nghiên cứu LIFE

Nghiên cứu LIFE (The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù ba, có đối chứng được tiến hành trên 9193 bệnh nhân trong độ tuổi từ 55 đến 80 tăng huyết áp với chứng phì đại tâm thất trái được xác định bằng điện tim đồ. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên để sử dụng 50 mg losartan một lần mỗi ngày hoặc 50 mg atenolol một lần mỗi ngày. Trong quá trình điều trị nếu không đạt được huyết áp mục tiêu (< 140/90 mmHg), có thể sử dụng thêm hydrochlorothiazide (12,5 mg), và nếu cần thiết, có thể tăng liều losartan hoặc atenolol lên 100 mg mỗi ngày một lần. Các thuốc hạ huyết áp khác, ngoại trừ các chất ức chế ACE, thuốc chống co mạch hoặc các thuốc chẹn beta có thể được bổ sung nếu cần thiết để đạt được huyết áp mục tiêu.

Thời gian theo dõi trung bình là 4,8 năm.

Chỉ tiêu chính là sự kết hợp của các biến cố về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do tim mạch được đo bằng sự giảm các biến cố tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Mức huyết áp giảm tương



đương nhau ở cả hai nhóm dùng losartan và nhóm dùng atenolol. Bệnh nhân điều trị bằng losartan giảm 13,0% nguy cơ ($p = 0,021$, khoảng tin cậy 95% 0,77-0,98) so với atenolol đối với bệnh nhân đạt chỉ tiêu chính. Điều này chủ yếu là do sự giảm tỷ lệ đột quỵ. Điều trị bằng losartan làm giảm nguy cơ đột quỵ 25% so với atenolol ($p = 0,001$ khoảng tin cậy 95% 0,63-0,89). Tỷ lệ tử vong do biến cố tim mạch và nhồi máu cơ tim không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm điều trị.

Chứng tộc

Trong nghiên cứu LIFE ở những bệnh nhân da đen được điều trị với losartan có nguy cơ cao xuất hiện chỉ tiêu chính kết hợp, ví dụ các biến cố tim mạch (nhồi máu cơ tim, tử vong do biến cố tim mạch) và đặc biệt là đột quỵ so với các bệnh nhân da đen được điều trị bằng atenolol. Do đó các kết quả được quan sát thấy khi điều trị với losartan so với điều trị bằng atenolol trong nghiên cứu LIFE về tỷ lệ mắc/tỷ lệ tử vong do biến cố tim mạch không áp dụng cho những bệnh nhân da đen bị tăng huyết áp có kèm phì đại tâm thất trái.

Nghiên cứu RENAAL

Việc giảm các chỉ tiêu trong NIDDM với nghiên cứu RENAAL về losartan đối kháng thụ thể angiotensin-II là một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược được tiến hành trên toàn thế giới ở 1513 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 với protein niệu có hoặc không kèm theo tăng huyết áp. Có 751 bệnh nhân được điều trị với losartan.

Mục đích của nghiên cứu này nhằm chứng minh tác dụng bảo vệ thận của losartan kalivà lợi ích làm hạ huyết áp của nó.

Các bệnh nhân có protein niệu và độ thanh thải creatinine huyết thanh từ 1,3 - 3,0 mg/dl được chọn ngẫu nhiên để sử dụng 50 mg losartan một lần mỗi ngày. Nếu cần thiết có thể điều chỉnh liều losartan hoặc giả dược để đạt được đáp ứng huyết áp, trên phác đồ điều trị hạ huyết áp thông thường ngoại trừ khi sử dụng các chất ức chế ACE và các thuốc đối kháng angiotensin-II.

Các nhà nghiên cứu được hướng dẫn để điều chỉnh liều đến 100 mg mỗi ngày cho phù hợp. 72% bệnh nhân dùng liều 100 mg mỗi ngày trong phần lớn thời gian điều trị. Với các thuốc hạ huyết áp khác (thuốc lợi tiểu, các chất đối kháng calci, thuốc chẹn thụ thể alpha và beta và thuốc hạ áp tác động lên trung tâm) được cho phép sử dụng để điều trị bổ sung tùy thuộc vào yêu cầu của cả hai nhóm. Bệnh nhân được theo dõi tới 4,6 năm (trung bình là 3,4 năm). Chỉ tiêu chính của nghiên cứu là sự tăng gấp đôi creatinine huyết thanh so với ban đầu, suy thận giai đoạn cuối (cần thẩm tách máu hoặc cấy ghép thận) hoặc tử vong.

Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng bệnh nhân điều trị với losartan (372 trường hợp) làm giảm 16,1% nguy cơ xuất hiện chỉ tiêu chính ($p=0,022$) so với điều trị bằng giả dược (359 trường hợp). Kết quả sự xuất hiện của các biến cố riêng lẻ hoặc sự kết hợp của các biến cố trong chỉ tiêu chính cho thấy sự giảm nguy cơ đáng kể ở nhóm bệnh nhân được điều trị với losartan: giảm 25% nguy cơ tăng gấp đôi creatinine huyết thanh ($p = 0,006$); giảm 28,6% nguy cơ suy thận giai đoạn cuối ($p = 0,002$); giảm 19,9% nguy cơ suy thận giai đoạn cuối hoặc tử vong ($p = 0,009$); giảm 21% nguy cơ tăng gấp đôi creatinine huyết thanh hoặc suy thận giai đoạn cuối ($p = 0,01$). Tất cả các nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ tử vong không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm điều trị.

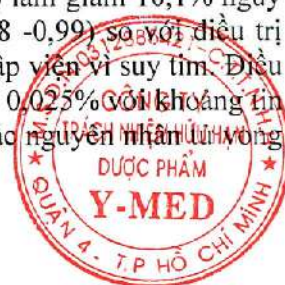
Nhìn chung, trong nghiên cứu này, losartan đã được dung nạp tốt, được biểu hiện bằng tỷ lệ ngưng điều trị do các phản ứng bất lợi tương đương với nhóm dùng giả dược.

Nghiên cứu HEAAL

Nghiên cứu HEAAL (The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) là một nghiên cứu lâm sàng được kiểm soát tiến hành trên toàn thế giới ở 3834 bệnh nhân từ 18 đến 98 tuổi bị suy tim (độ II-IV theo phân loại của NYHA) không dung nạp thuốc ức chế ACE. Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng 50 mg losartan hoặc 150 mg losartan một lần một ngày trên phác đồ điều trị thông thường không bao gồm thuốc ức chế ACE.

Bệnh nhân được theo dõi trên 4 năm (trung bình 4,7 năm). Chỉ tiêu chính của nghiên cứu là sự phối hợp của tất cả các nguyên nhân gây tử vong hoặc nhập viện vì suy tim.

Kết quả cho thấy bệnh nhân điều trị bằng 150 mg losartan (828 trường hợp) làm giảm 10,1% nguy cơ xuất hiện chỉ tiêu chính kết hợp ($p = 0,027$ với khoảng tin cậy 95% 0,28 -0,99) so với điều trị bằng 50 mg losartan (889 trường hợp). Điều này chủ yếu là do giảm tỷ lệ nhập viện vì suy tim. Điều trị bằng 150 mg losartan làm giảm 13,5% nguy cơ nhập viện do suy tim ($p = 0,025$ với khoảng tin cậy 95% 0,76 - 0,98) so với điều trị bằng 50 mg losartan. Tỷ lệ của tất cả các nguyên nhân tử vong



là không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị. Các ảnh hưởng như suy thận, hạ huyết áp và tăng kali máu thường gặp ở nhóm điều trị bằng 150 mg so với nhóm điều trị bằng 50 mg, nhưng những tác dụng ngoại ý này không làm giảm đáng kể việc ngưng điều trị ở nhóm dùng 150 mg.

Các nghiên cứu ELITE I và ELITE II

Nghiên cứu ELITE đã được tiến hành ở 722 bệnh nhân suy tim (độ II-IV theo phân loại của NYHA) trong hơn 48 tuần đã cho thấy không thấy có sự khác biệt giữa những bệnh nhân điều trị bằng losartan với những bệnh nhân được điều trị bằng captopril liên quan đến chỉ tiêu chính là sự thay đổi chức năng thận dài hạn. Quan sát trên nghiên cứu ELITE I cho thấy, losartan làm giảm nguy cơ tử vong hơn captopril, tuy nhiên kết quả này lại không được khẳng định trong nghiên cứu ELITE II, được mô tả dưới đây.

Trong nghiên cứu ELITE II, tiến hành so sánh việc điều trị bằng 50 mg losartan một lần mỗi ngày (liều khởi đầu là 12,5 mg, sau đó tăng lên đến 25 mg và cuối cùng là 50 mg một lần mỗi ngày) so với điều trị bằng 50 mg captopril 3 lần một mỗi ngày (liều khởi đầu là 12,5 mg, sau đó tăng lên đến 25 mg và cuối cùng là 50 mg 3 lần mỗi ngày). Chỉ tiêu chính của nghiên cứu này là mọi nguyên nhân gây tử vong.

Trong nghiên cứu này, có tổng số 3152 bệnh nhân suy tim (độ II-IV theo phân loại của NYHA) đã được theo dõi trong gần hai năm (trung bình: 1,5 năm) để xác định liệu losartan có tốt hơn captopril trong việc giảm mọi nguyên nhân gây tử vong. Chỉ tiêu chính không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa losartan và captopril trong việc giảm mọi nguyên nhân gây tử vong.

Trong cả hai nghiên cứu so sánh được kiểm soát (không có đối chứng giả dược) ở bệnh nhân suy tim thì khả năng dung nạp của losartan là mạnh hơn captopril, kết quả này được đánh giá trên cơ sở tỷ lệ ngưng điều trị thấp hơn đáng kể do các phản ứng bất lợi và tần suất ho thấp hơn đáng kể.

Tăng tỷ lệ tử vong đã được quan sát thấy ở một nhóm nhỏ trong nghiên cứu ELITE II (22% ở tất cả các bệnh nhân suy tim) dùng thuốc chẹn beta vào lúc bắt đầu điều trị.

Chẹn kép hệ renin- angiotensin-aldosterone (RASS):

Hai thử nghiệm lâm sàng lớn ngẫu nhiên có kiểm soát (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) đã kiểm tra việc sử dụng phối hợp các chất ức chế ACE với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch não, hoặc bệnh đái tháo đường tuýp 2 cùng với tổn thương cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận tiểu đường.

Những nghiên cứu này cho thấy không có hiệu quả đáng kể trên kết quả và tử vong do bệnh thận và /hoặc bệnh tim mạch, trong khi nguy cơ tăng kali trong máu, suy thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp so với sử dụng liệu pháp đơn lẻ đã được quan sát thấy. Với các đặc tính dược động học tương tự, những kết quả này cũng có liên quan đến các chất ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II khác.

Không nên sử dụng đồng thời các chất ức chế ACE và chất chẹn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân tiểu đường bị bệnh thận.

ALITITUDE (thử nghiệm Aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc thêm aliskiren vào một liệu pháp chuẩn của một chất ức chế ACE hoặc một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và suy thận mạn tính, bệnh tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã kết thúc sớm vì tăng nguy cơ gây ra các kết quả bất lợi. Tử vong từ các nguyên nhân liên quan đến các bệnh tim mạch hoặc đột quỵ ở nhóm dùng aliskiren thường xuyên xảy ra hơn so với nhóm dùng giả dược và các tác dụng không mong muốn và các tác dụng phụ nghiêm trọng (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được báo cáo nhiều hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

Trẻ em

Trẻ em tăng huyết áp

Tác dụng hạ huyết áp của losartan được xác định trong một nghiên cứu lâm sàng trên 177 bệnh nhi tăng huyết áp từ 6 đến 16 tuổi với trọng lượng cơ thể > 20 kg và độ lọc cầu thận > 30 ml/phút/1,73 m². Những bệnh nhân có cân nặng từ 20 đến 50 kg được điều trị với 2,5; 25 hoặc 50 mg losartan mỗi ngày và những bệnh nhân có cân nặng > 50kg được điều trị với 5, 50 hoặc 100 mg losartan mỗi ngày.



ngày. Vào cuối tuần thứ 3, dùng losartan một lần mỗi ngày và tiến hành cách liều theo mức hạ huyết áp.

Nhìn chung, có một đáp ứng liều. Mối quan hệ với đáp ứng liều trở lên rất rõ ràng ở nhóm dùng liều thấp so với nhóm dùng liều trung bình (giai đoạn I: -6.2 mmHg so với -11.65 mmHg), nhưng đã giảm khi so sánh nhóm dùng liều trung bình với nhóm dùng liều cao (giai đoạn II: -11.65 mmHg so với -12.21 mmHg). Các liều thấp nhất được nghiên cứu là 2,5 mg và 5 mg, tương ứng với liều trung bình hàng ngày là 0,07 mg / kg, dường như không có hiệu quả làm hạ huyết áp.

Các kết quả này đã được xác nhận trong suốt giai đoạn II của nghiên cứu, khi bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để tiếp tục điều trị trong 3 tuần với losartan hoặc giả dược. Sự khác biệt về tăng huyết áp so với giả dược là lớn nhất ở nhóm dùng liều trung bình (6,70 mmHg liều trung bình so với 5,38 mmHg liều cao). Sự gia tăng huyết áp tâm trương khi sử dụng liều thấp nhất cũng tương tự ở những bệnh nhân dùng giả dược và những bệnh nhân tiếp tục điều trị losartan. Như vậy, một lần nữa kết quả lại cho thấy rằng liều thấp nhất trong mỗi nhóm không có tác dụng hạ huyết áp đáng kể. Ảnh hưởng lâu dài của losartan đối với sự sinh trưởng, dậy thì và sự phát triển chung của trẻ vẫn chưa được nghiên cứu.

Ảnh hưởng lâu dài của liệu pháp hạ huyết áp với losartan ở trẻ em để giảm tỷ lệ mắc và tử vong do tim mạch cũng chưa được thành lập.

Ở những trẻ em tăng huyết áp (N=60) và trẻ em có huyết áp bình thường (N=246) có protein niệu, tác dụng của losartan trên protein niệu đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 12 tuần có đối chứng với giả dược và có kiểm soát (amlodipine). Protein niệu được định nghĩa là tỷ số protein / creatinine trong nước tiểu $\geq 0,3$. Các bệnh nhân tăng huyết áp (từ 6 đến 18 tuổi) được chọn ngẫu nhiên để dùng losartan (n = 30) hoặc amlodipine (n = 30). Các bệnh nhân có huyết áp bình thường (từ 1 đến 18 tuổi) được chọn ngẫu nhiên để dùng losartan (n = 122) hoặc giả dược (n = 124). Losartan được dùng với liều từ 0,7 mg / kg đến 1,4 mg / kg (lên đến liều tối đa là 100 mg/ngày). Amlodipin được dùng ở liều từ 0,05 mg / kg đến 0,2 mg / kg (lên đến liều tối đa là 5 mg/ ngày).

Nhìn chung, sau 12 tuần điều trị, bệnh nhân dùng losartan giảm protein niệu có ý nghĩa thống kê (36%) so với giá trị ban đầu so với mức tăng 1% trong nhóm dùng giả dược/amlodipine ($p \leq 0,001$). Những bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị với losartan có protein niệu giảm so với mức ban đầu là -41,5% (độ tin cậy 95% -29,9; -51,1) so với nhóm sử dụng amlodipine có protein niệu giảm 2,4% (độ tin cậy 95% -22,2; 14,1). Sự suy giảm cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ở nhóm dùng losartan (-5,5 / -3,8 mmHg) lớn hơn so với nhóm dùng amlodipine ((-0,1 / + 0,8 mm Hg). Ở trẻ em có huyết áp bình thường, giảm nhẹ huyết áp đã được quan sát thấy ở nhóm dùng losartan (-3,7 / -3,4 mmHg) so với nhóm dùng giả dược. Không có sự tương quan giữa giảm protein niệu và giảm huyết áp đã được ghi nhận, tuy nhiên có thể là sự suy giảm huyết áp cũng là một phần nguyên nhân làm giảm protein niệu trong nhóm điều trị với losartan.

Ảnh hưởng lâu dài của losartan đối với trẻ em có protein niệu đã được nghiên cứu trong 3 năm trong một giai đoạn mở rộng an toàn trong cùng một nghiên cứu nhân mở, trong đó tất cả bệnh nhân đã hoàn thành điều trị cơ bản trong 12 tuần được mời tham gia. Tổng số có 268 bệnh nhân tham gia vào giai đoạn nghiên cứu mở rộng an toàn và được tái sử dụng ngẫu nhiên losartan (N =134) hoặc enalapril (N=134) và đã có 109 bệnh nhân có trên 3 năm theo dõi (điểm chấm dứt được xác định trước của hơn 100 bệnh nhân hoàn thành trong thời gian gia hạn là 3 năm theo dõi). Khoảng liều dùng của losartan và enalapril tùy thuộc vào sự lựa chọn của điều tra viên tương ứng là từ 0,3 đến 4,42 mg/kg/ngày và 0,02 đến 1,13 mg/kg/ngày. Liều tối đa được sử dụng cho bệnh nhân có trọng lượng cơ thể < 50 kg là 50mg và 100 mg cho bệnh nhân có trọng lượng cơ thể > 50 kg, không được vượt quá liều tối đa cho hầu hết các bệnh nhân đang trong giai đoạn nghiên cứu mở rộng.

Tóm lại, kết quả của nghiên cứu mở rộng an toàn cho thấy losartan được dung nạp tốt và làm giảm protein niệu và không có sự thay đổi đáng kể về độ lọc cầu thận (GFR) trên 3 năm điều trị. Đối với bệnh nhân có huyết áp bình thường (n = 205), enalapril có ảnh hưởng đến protein niệu và độ lọc cầu thận tốt hơn so với losartan (protein niệu -33,0% (độ tin cậy 95% -47,2; -15,0) so với -16,6% (độ tin cậy 95% -34,9; 6,8)) và độ lọc cầu thận (9,4 (độ tin cậy 95% 0,4, 18,4) so với -4,0 (độ tin cậy 95% -13,1; 5,0) ml / phút / 1,73m²). Đối với những bệnh nhân tăng huyết áp (n = 49) losartan ảnh hưởng đến protein niệu và độ lọc cầu thận mạnh hơn so với những người bình thường (protein



niệu -40% (độ tin cậy 95% -64,8; -12,4) so với -39,5% (độ tin cậy 95% -62,5; -2,2)) và độ lọc cầu thận (18,9 (độ tin cậy 95% 5,2, 32,5) so với -13,4 (độ tin cậy 95% -27,3, 0,6)) ml / phút / 1,73m²). Trong một nghiên cứu nhân mô, thử nghiệm lâm sàng khoảng liều lượng được tiến hành để nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của losartan ở bệnh nhi từ 6 tháng tuổi đến 6 tuổi bị tăng huyết áp. Tổng số 101 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm khác nhau để sử dụng một trong ba liều khởi đầu của losartan: liều thấp 0,1 mg/kg/ngày (N = 33), liều trung bình 0,3 mg/kg/ ngày (N = 34), hoặc liều cao 0,7 mg/kg/ngày (N = 34). Trong đó, 27 trẻ sơ sinh được xác định là trẻ từ 6 tháng đến 23 tháng tuổi.

Thuốc nghiên cứu được điều chỉnh liều ở các tuần 3, 6, và 9 đối với bệnh nhân không đạt được huyết áp mục tiêu mà chưa dùng đến liều losartan tối đa (1,4 mg/kg/ngày, không quá 100 mg/ngày). Trong số 99 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc nghiên cứu, 90 (90,9%) bệnh nhân tiếp tục nghiên cứu mở rộng với các lần khám trong 3 tháng tiếp theo. Thời gian điều trị trung bình là 264 ngày.

Tóm lại, sự giảm huyết áp so với mức ban đầu cũng tương tự như ở tất cả các nhóm điều trị (thay đổi so với mức ban đầu ở nhóm huyết áp tâm thu tương ứng là -7,3, -7,6 và -6,7 mmHg đối với nhóm liều thấp, trung bình và liều cao, giảm so với mức ban đầu ở bệnh nhân huyết áp tâm trương đến tuần thứ 3 tương ứng là -8,2, -5,1, và 6,7 mmHg đối với nhóm liều thấp, trung bình và liều cao); tuy nhiên, không có hiệu quả đáp ứng liều phụ thuộc có ý nghĩa thống kê đối với huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương.

Dùng losartan liều lên đến 1,4 mg/kg được dung nạp tốt ở trẻ từ 6 tháng đến 6 tuổi sau 12 tuần điều trị. Các hồ sơ an toàn tổng thể của bệnh nhân được đưa ra để so sánh giữa các nhóm điều trị.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Sau khi uống, losartan được hấp thụ tốt và trải qua quá trình chuyển hóa ban đầu, tạo thành một chất chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính và các chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Sinh khả dụng toàn thân của viên nén losartan là khoảng 33%. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan đạt được trong vòng 1 giờ và chất chuyển hóa có hoạt tính là 3 đến 4 giờ.

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

Chuyển hóa: Khoảng 14% liều losartan uống hoặc tiêm tĩnh mạch chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch losartan kalidược đánh dấu phóng xạ ¹⁴C, hoạt tính phóng xạ trong huyết tương chủ yếu là của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó. Sự ít chuyển hóa từ losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính chỉ thấy ở khoảng 1% số người được nghiên cứu.

Cùng với sự chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính, các chất chuyển hóa không có hoạt tính cũng được hình thành.

Thải trừ: Độ thanh thải huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính tương ứng khoảng 600 ml/phút và 50 ml/phút. Thanh thải qua thận của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính tương ứng khoảng 74 ml/phút và 26 ml/phút.

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 hóa có hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính tỷ lệ thuận với liều uống của losartan lên đến liều 200 mg.

Sau khi uống, nồng độ của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính giảm theo hàm số mũ, với thời gian bán thải tương ứng khoảng 2 giờ và 6-9 giờ. Khi dùng liều ngày 1 lần 100 mg, cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều tích lũy không đáng kể trong huyết tương.

Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó bị thải trừ cả qua mật và qua nước tiểu. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch một liều losartan có đánh dấu ¹⁴C ở người, tương ứng có khoảng 35%/45% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 58%/50% trong phân.

Dược động học trên các đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Người già: Ở những người cao tuổi tăng huyết áp, nồng độ losartan và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong huyết tương về cơ bản không khác biệt so với những bệnh nhân trẻ tăng huyết áp



Phụ nữ: Nồng độ losartan trong huyết tương ở phụ nữ tăng huyết áp cao hơn 2 lần so với nam giới tăng huyết áp, trong khi nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính không khác biệt giữa nam và nữ.

Suy gan: Sau khi uống losartan ở những bệnh nhân bị xơ gan do rượu mức độ nhẹ và vừa, nồng độ losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong huyết tương tương ứng cao hơn gấp 5 lần và 1,7 lần so với người tình nguyện nam giới còn trẻ.

Suy thận: Nồng độ losartan trong huyết tương không thay đổi ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trên 10 ml/phút. So với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, AUC của losartan lớn hơn gấp 2 lần so với bệnh nhân thâm phân máu.

Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính không thay đổi ở bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân thâm phân máu.

Cả losartan lẫn chất chuyển hóa có hoạt tính đều không bị thải trừ bằng thẩm tách máu.

Dược động học ở trẻ em:

Dược động học của losartan đã được khảo sát ở 50 trẻ em bị tăng huyết áp trong độ tuổi từ 1 trên 1 tháng tuổi đến dưới 16 tuổi sau khi uống losartan ngày một lần với liều khoảng 0,54 đến 0,77 mg/kg (liều trung bình).

Kết quả cho thấy chất chuyển hóa có hoạt tính được tạo thành từ losartan ở mọi nhóm tuổi. Kết quả nghiên cứu cho thấy các thông số dược động học của losartan sau khi uống là tương tự nhau ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, trẻ ở độ tuổi chưa đi học và đi học, thanh thiếu niên. Các thông số dược động học của các chất chuyển hóa khác nhau ở mức độ lớn hơn giữa các nhóm tuổi. Khi so sánh trẻ em chưa đi học với thanh thiếu niên, những khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Tiếp xúc của losartan ở trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ tương đối cao.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

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

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn USP

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

FOURRTS (INDIA) LABORATORIES PVT. LIMITED

Vandalur Road, Kelambakkam-603 103, Ấn Độ



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh

