

Rx

LOSACAR 100

(Losartan Potassium Tablets USP 100mg)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Losartan kali 100 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, corn starch, microcrystalline cellulose, low substituted hydroxy propyl cellulose, Colloidal silicon anhydrous, natri starch glycolat, magnesi stearat, Opadry white 03F58991 (HPMC 2910/hypromellose, titan dioxyd, macrogol/PEG, talc)

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim màu từ trắng đến trắng ngà, hình viên nang, được đóng dấu logo "Z18" ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.

3. CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

LOSACAR được chỉ định để điều trị tăng huyết áp.

Giảm nguy cơ mắc và tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân người lớn bị tăng huyết áp có phì đại thất trái

LOSACAR có chỉ định làm giảm nguy cơ mắc và tử vong do bệnh tim mạch được xác định qua tỷ lệ các biến cố phối hợp về tử vong do tim mạch, đột quỵ, nhồi máu cơ tim trên người bệnh tăng huyết áp có phì đại thất trái (xem "Chủng tộc").

Bảo vệ thận ở bệnh nhân người lớn có tăng huyết áp và đái tháo đường týp 2, có protein niệu $\geq 0,5$ g/ngày

LOSACAR có chỉ định làm chậm lại quá trình diễn tiến bệnh thận, được xác định qua giảm tỷ lệ các biến cố phối hợp về tăng gấp đôi nồng độ creatinin máu, giai đoạn cuối của bệnh thận (cần thẩm phân máu hoặc ghép thận), hoặc tử vong; và làm giảm protein niệu.

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 $\leq 40\%$ và ổn định về mặt lâm sàng, đang theo một phác đồ điều trị suy tim mạn.

4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Có thể uống LOSACAR lúc đói hoặc lúc no.

Có thể uống LOSACAR 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. Tác dụng tối đa điều trị tăng huyết áp đạt được 3-6 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng liều lên tới 100 mg, ngày một lần có thể có ích cho một số người bệnh.

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 *Thận trọng*).

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 *Thận trọng*).

Giảm nguy cơ mắc và tử vong do bệnh tim mạch cho bệnh nhân người lớn bị tăng huyết áp có phì đại thất trái

Thông thường, liều khởi đầu là 50 mg LOSACAR, uống mỗi ngày một lần. Có thể thêm hydrochlorothiazide liều thấp và/hoặc tăng liều LOSACAR lên 100 mg, ngày một lần tùy thuộc vào đáp ứng trên huyết áp.

Bảo vệ thận ở bệnh nhân người lớn có tăng huyết áp và đái tháo đường tít 2, có protein niệu ≥ 0.5 g/ngày

Thông thường, liều khởi đầu là 50 mg LOSACAR, uống mỗi ngày một lần. Có thể tăng liều LOSACAR lên 100 mg, ngày một lần tùy thuộc vào đáp ứng trên huyết áp. Có thể dùng LOSACAR cùng các thuốc trị tăng huyết áp khác (ví dụ như: thuốc lợi tiểu, các thuốc chẹn kênh canxi, các thuốc chẹn alpha hoặc beta, và các thuốc tác động trên trung ương) cũng như cùng insulin và các thuốc hạ đường huyết thông thường khác (ví dụ như sulfonylurea, glitazone và các chất ức chế glucosidase).

Suy tim mạn

Liều LOSACAR 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).

Cách dùng:

Losartan nên được nuốt cả viên với 1 ly nước. Thuốc có thể dùng chung với thức ăn hoặc không.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ các thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Suy gan nặng.

Sử dụng đồng thời losartan với thuốc aliskiren đối với bệnh nhân đái tháo đường và suy thận ($GFR < 60$ ml/phút/1,73m²).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn:

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

Hạ huyết áp và rối loạn điện giải/dịch

Hạ huyết áp đặc biệt là sau khi sử dụng liều đầu hoặc khi tăng liều có thể gặp phải ở bệnh nhân giảm thể tích dịch và/hoặc natri do dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn kiêng muối, tiêu chảy hoặc nôn. Các tình trạng này nên được điều chỉnh trước khi dùng losartan hoặc nên giảm liều trước khi bắt đầu dùng thuốc. Áp dụng cho cả bệnh nhân từ 6 đến 18 tuổi.

Mất cân bằng điện giải

Mất cân bằng điện giải thường xảy ra ở những bệnh nhân suy thận, kèm hay không kèm đái tháo đường, và nên được chú ý. Trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị bệnh thận, tỷ lệ tăng kali máu ở nhóm được điều trị bằng losartan cao hơn so với nhóm dùng giả dược. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết tương cũng như giá trị độ thanh thải creatinin, đặc biệt những bệnh nhân suy tim và có độ thanh thải creatinin trong khoảng 30 đến 50 ml/phút.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời losartan với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chất bổ sung kali và gốc muối có chứa kali.

Suy gan

Dựa vào dữ liệu dược động học chứng minh nồng độ huyết tương của losartan tăng đáng kể ở những bệnh nhân xơ gan, nên xem xét dùng liều thấp hơn ở những bệnh nhân có tiền sử suy gan. Không có kinh nghiệm trị liệu dùng losartan cho những bệnh nhân bị suy gan nặng. Do đó, không được sử dụng losartan cho những bệnh nhân suy gan nặng.

Không khuyến cáo sử dụng losartan cho trẻ em suy gan.

Suy thận

Vì là kết quả ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone, những thay đổi về chức năng thận bao gồm suy thận đã được ghi nhận (đặc biệt ở những bệnh nhân chức năng thận phụ thuộc vào hệ renin-angiotensin-aldosterone như suy tim nặng hoặc đã mắc phải rối loạn chức năng thận).

Giống như các thuốc ảnh hưởng lên hệ renin-angiotensin-aldosterone khác, tăng urea máu và creatinin huyết thanh cũng được ghi nhận ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận đơn độc, những thay đổi chức năng thận có thể hồi phục khi ngưng trị liệu.

Cần hết sức cẩn thận khi sử dụng losartan cho bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hay hẹp động mạch thận đơn độc.

Sử dụng ở những trẻ em suy thận: Không khuyến cáo sử dụng losartan cho trẻ em với tỉ lệ lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m² vì không có dữ liệu thích hợp.

Nên giám sát thường xuyên chức năng thận khi điều trị với losartan vì nó có thể gây hại. Điều này cần được chú ý đặc biệt khi trẻ em có tình trạng bệnh đi kèm khác (sốt, mất nước) mà có thể gây suy thận.

Sử dụng đồng thời losartan với chất ức chế ACE đã chứng minh là gây suy thận. Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời.

Ghép thận

Không có kinh nghiệm ở những bệnh nhân mới ghép thận.

Cường aldosterone nguyên phát

Những bệnh nhân bị cường aldosterone thường không đáp ứng với những thuốc trị tăng huyết áp hoạt động thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, sử dụng losartan không được khuyến cáo.

Bệnh mạch vành tim và bệnh mạch máu não

Cũng như những các thuốc trị tăng huyết áp khác, huyết áp giảm quá mức ở những bệnh nhân thiếu máu tim mạch và thiếu máu não có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hay đột quỵ.

Suy tim

Ở những bệnh nhân suy tim, kèm hoặc không kèm suy thận, cũng như những thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin khác, có nguy cơ hạ huyết áp động mạch trầm trọng, và suy thận (thông thường là cấp tính).

Không có kinh nghiệm trị liệu đầy đủ với losartan ở những bệnh nhân suy tim và kèm suy thận trầm trọng, ở những bệnh nhân suy tim trầm trọng (theo phân loại NYHA loại IV) cũng như ở những bệnh nhân suy tim và rối loạn nhịp tim đe dọa tính mạng có tính chất triệu chứng. Do đó,

nên sử dụng losartan thận trọng những nhóm bệnh nhân này. Phối hợp losartan với một chất chặn beta nên được sử dụng thận trọng.

Hẹp van động mạch chủ và van 2 lá, phì đại cơ tim tắc nghẽn

Giống những thuốc giãn mạch khác, thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hay van 2 lá, hay bệnh phì đại cơ tim tắc nghẽn.

Tá dược

Sản phẩm thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thai kỳ

Không nên điều trị bằng losartan khi có thai. Trừ khi tiếp tục trị liệu bằng losartan được xem là cần thiết, những bệnh nhân dự định có thai nên chuyển qua điều trị bằng thuốc trị tăng huyết áp thay thế mà dữ liệu về tính an toàn đã được thiết lập cho thai kỳ. Khi chẩn đoán là có thai, nên dừng điều trị với losartan ngay lập tức, và, nếu có thể, nên bắt đầu trị liệu thay thế.

Những cảnh báo và thận trọng khác

Như quan sát trên thuốc ức chế men chuyển angiotensin, losartan và chất đối kháng angiotensin khác ít hiệu quả làm giảm huyết áp ở người da đen hơn những người khác, có thể là do tình trạng renin thấp thường xảy ra cao hơn ở nhóm người da đen tăng huyết áp.

Phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho việc dùng đồng thời chất ức chế ACE, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và làm giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Không khuyến cáo sử dụng đồng thời chất ức chế ACE, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren để ức chế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosteron.

Nếu rất cần thiết phải ức chế kép hệ thống này, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia y tế và theo dõi thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và ức chế angiotensin II cho bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường.

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

Phụ nữ có thai

Không khuyến cáo sử dụng losartan trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng losartan trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Chứng cứ dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên một sự tăng nguy cơ nhỏ không thể bị loại trừ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm chứng trên nguy cơ của thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (AIIAs), những nguy cơ tương tự có thể tồn tại ở nhóm thuốc này. Trừ khi tiếp tục trị liệu bằng AIIA được xem là cần thiết, những bệnh nhân dự định có thai nên thay đổi sang điều trị bằng thuốc trị tăng huyết áp thay thế mà đã có dữ liệu an toàn được thiết lập khi sử dụng trong thai kỳ. Khi chẩn đoán có thai, điều trị bằng losartan nên dừng ngay lập tức và, nếu có thể, nên bắt đầu trị liệu thay thế.

Sử dụng AIIA trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ được biết là gây độc tính trên thai nhi ở người (giảm chức năng thận, thiếu niệu, chậm phát triển xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, tụt huyết áp, tăng kali huyết). Khuyến cáo siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ nếu sử dụng losartan từ 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Trẻ có mẹ dùng losartan nên được giám sát chặt chẽ về chứng hạ huyết áp.

Cho con bú

Chưa có dữ liệu về việc dùng losartan trong thời kỳ cho con bú, không khuyến cáo sử dụng và cần thay thế bằng các liệu pháp có dữ liệu an toàn trong thời kỳ cho con bú đã được thiết lập, đặc biệt là khi cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non bú.

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

Không có nghiên cứu nào trên ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc được thiết lập. Tuy nhiên, khi lái xe hay vận hành máy, hãy nhớ rằng chóng mặt hay buồn ngủ có thể thỉnh thoảng xảy ra khi dùng thuốc điều trị tăng huyết áp, đặc biệt là khi khởi đầu điều trị hay khi tăng liều.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác 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 đã được tìm thấy là điều trị đồng thời losartan với rifampicin (thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hóa) đem lại sự 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), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Không nên dùng thuốc đồng thời.

Cũng như các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác hoặc thuốc ức chế tác dụng của nó (angiotensin II), việc sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc khác có tác dụng giữ kali (ví dụ: thuốc lợi tiểu giữ kali: amiloride, triamterene, spironolactone) hoặc có thể làm tăng nồng độ kali (ví dụ: heparin), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Không nên dùng thuốc đồng thời.

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 enzym 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 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.

Nước ép bưởi chùm có chứa các thành phần ức chế enzym CYP450 và có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan, điều này có thể làm giảm tác dụng điều trị. Nên tránh uống nước ép bưởi chùm khi uống viên nén losartan.

Tương kỵ thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

- Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên hơn 3.000 bệnh nhân người lớn từ 18 tuổi trở lên đối với chứng tăng huyết áp cơ bản
- Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên 177 bệnh nhân tăng huyết áp từ 6 đến 16 tuổi
- Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên >9.000 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 đến 80 tuổi bị phì đại thất trái.
- Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên hơn 7.700 bệnh nhân người lớn bị suy tim mãn tính.
- Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên hơn 1.500 bệnh nhân đái tháo đường type 2 từ 31 tuổi trở lên có protein niệu.

Trong các thử nghiệm lâm sàng này, phản ứng không mong muốn thường gặp nhất là chóng mặt. Tần suất các tác dụng không mong muốn được liệt kê như bên dưới với các quy ước 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 ($< 1/10,000$), chưa rõ tần suất (không thể thiết lập từ dữ liệu hiện có)

Bảng: tần suất tác dụng không mong muốn của losartan

Tác dụng	Tần suất tác dụng không mong muốn theo chỉ định				Khác
	Tăng huyết áp	Tăng huyết áp có phì đại thất trái	Suy tim mạn	Tăng huyết áp có tiền đường type 2 và bệnh thận	Báo cáo lưu hành
Rối loạn hệ huyết học và bạch huyết					
Thiếu máu			Thường gặp		Chưa rõ tần suất
Giảm tiểu cầu					Chưa rõ tần suất
Rối loạn hệ miễn dịch					
Phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ, phù mạch *, và viêm mạch **					Hiếm gặp
Rối loạn tâm thần					

Trầm cảm					Chưa rõ tần suất
<u>Rối loạn hệ thần kinh</u>					
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					Chưa rõ tần suất
Loạn vị giác					Chưa rõ tần suất
<u>Rối loạn tai và tai trong</u>					
Mất thăng bằng	Thường gặp	Thường gặp			
Ù tai					Chưa rõ tần suất
<u>Rối loạn tim</u>					
Tim đập nhanh	Ít gặp				
Đau thắt ngực	Ít gặp				
Ngất			Hiếm gặp		
Rung tâm nhĩ			Hiếm gặp		
Tai biến mạch máu não			Hiếm gặp		
<u>Rối loạn mạch</u>					
(tư thế) hạ huyết áp (ảnh hưởng thể đứng liên quan đến liều)	Ít gặp		Thường gặp	Thường gặp	
<u>Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất</u>					
Khó thở			Ít gặp		
Ho			Ít gặp		Chưa rõ tần suất
<u>Rối loạn hệ tiêu hóa</u>					
Đau bụng	Không phổ biến				
Táo bón	Ít gặp				
Tiêu chảy			Ít gặp		Chưa rõ tần suất
Buồn nôn			Ít gặp		

Nôn			Ít gặp		
<u>Rối loạn gan – mật</u>					
Viêm tụy					Chưa rõ tần suất
Viêm gan					Hiếm gặp
Chức năng gan bất thường					Chưa rõ tần suất
<u>Rối loạn da và mô dưới da</u>					
Mày đay			Ít gặp		Chưa rõ tần suất
Ngứa			Ít gặp		Chưa rõ tần suất
Phát ban	Ít gặp		Ít gặp		Chưa rõ tần suất
Nhạy cảm ánh sáng					Chưa rõ tần suất
<u>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</u>					
Đau cơ					Chưa rõ tần suất
Đau khớp					Chưa rõ tần suất
Tiêu cơ vân					Chưa rõ tần suất
<u>Rối loạn thận và tiết niệu</u>					
Giảm chức năng thận			Thường gặp		
Suy thận			Thường gặp		
<u>Rối loạn hệ sinh dục</u>					
Rối loạn chức năng cương dương/liệt dương					Chưa rõ tần suất
<u>Rối loạn toàn thân và tại chỗ</u>					
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					Chưa rõ tần suất
<u>Thăm khám</u>					
Tăng kali huyết	Thường gặp		Ít gặp [†]	Thường gặp	
Tăng alanin	Hiếm gặp				

aminotransferase (ALT) §					
Tăng urea máu, creatinin huyết thanh, và kali huyết thanh			Thường gặp		
Giảm natri máu					Chưa rõ tần suất
Giảm glucose máu				Thường gặp	

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

**Bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schönlein

|| Đặc biệt là ở những bệnh nhân suy giảm nội mạch, ví dụ bệnh nhân suy tim nặng hoặc đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao

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

§Thường hồi phục sau khi ngưng thuốc

So với sử dụng giả dược, các tác dụng không mong muốn sau diễn ra thường xuyên hơn khi dùng losartan: đau lưng, nhiễm khuẩn đường niệu, triệu chứng giống cúm.

Rối loạn thận và tiết niệu:

Do hậu quả của việc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, những thay đổi trong chức năng thận bao gồm suy thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân có nguy cơ; những thay đổi trong chức năng thận có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Trẻ em

Dữ liệu trên bệnh nhân trẻ em dường như tương tự như ở người trưởng thành. Dữ liệu về nhóm bệnh nhân trẻ em còn hạn chế.

Rối loạn thận và tiết niệu

Vì kết quả của việc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, nguy cơ thay đổi chức năng thận bao gồm suy thận đã được ghi nhận, những thay đổi chức năng thận này có thể hồi phục khi ngưng điều trị.

Trẻ em

Các tác dụng không mong muốn trên trẻ em tương tự như ở người lớn, tuy nhiên dữ liệu cho trẻ em còn hạn chế.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Chỉ có dữ liệu giới hạn liên quan đến quá liều ở người. Các biểu hiện thường gặp nhất khi quá liều sẽ gây hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Nhịp tim chậm có thể xảy ra do kích thích thần kinh phó giao cảm.

Điều trị:

Nếu hạ huyết áp nghiêm trọng: điều trị hỗ trợ.

Các biện pháp được đề nghị dựa vào thời gian dùng thuốc và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng có hại. Duy trì được sự ổn định hệ tim mạch phải được ưu tiên. Nếu có thể uống được thuốc, sử dụng liều than hoạt tính. Sau đó, giám sát chặt chẽ các thông số sống còn. Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính không thể được loại bỏ bằng thẩm phân.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: C09CA01

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II

Losartan là chất đối kháng thụ thể angiotensin-II (type AT1) tổng hợp đường uống. Angiotensin II, chất có khả năng gây co mạch mạch, là hormon hoạt tính chính của hệ renin/angiotensin và đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh tăng huyết áp. Angiotensin-II gắn kết với thụ thể AT1 ở nhiều mô (ví dụ: cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận, thận và tim) và tạo ra các hoạt tính sinh học quan trọng bao gồm co mạch và giải phóng aldosteron. Angiotensin-II cũng kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn.

Losartan ức chế chọn lọc thụ thể AT1. Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính dược học carboxylic acid E-3174 có tác dụng chặn tất cả các hoạt tính sinh học liên quan của angiotensin II, trên thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*, bất kể nguồn gốc và phương pháp tổng hợp.

Losartan không có tác dụng chủ vận hoặc là ức chế các thụ thể hormon khác hoặc các kênh ion quan trọng trong việc điều hòa tim mạch. Hơn nữa losartan không ức chế ACE (kinase II), enzym phân hủy bradykinin. Do đó, không xuất hiện các tác dụng không mong muốn liên quan đến chất trung gian bradykinin.

Trong quá trình dùng losartan, angiotensin II mất đi sẽ dẫn đến đáp ứng ngược lên việc tiết renin, làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương (PRA). Tăng PRA dẫn đến tăng angiotensin II trong huyết tương. Mặc dù vậy, hoạt tính chống tăng huyết áp và ức chế nồng độ aldosteron trong huyết tương vẫn được duy trì, cho thấy hiệu quả ức chế thụ thể angiotensin II. Khi ngừng losartan, giá trị PRA và angiotensin II sẽ giảm về mức ban đầu trong vòng 3 ngày.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính chính của nó có ái lực mạnh với thụ thể AT1 hơn thụ thể AT2. Cùng một lượng thuốc sử dụng nhưng hoạt tính của chất chuyển hóa cao hơn losartan từ 10 đến 40 lần.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, losartan hấp thu tốt và được chuyển hóa lần đầu, tạo thành dạng acid carboxylic có hoạt tính và các dạng chuyển hóa không hoạt tính. Sinh khả dụng toàn phần xấp xỉ 33%. Nồng độ đỉnh của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tương ứng đạt được sau 1 giờ và sau 3 đến 4 giờ.

Phân bố

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính gắn kết trên 99% với protein huyết tương, chủ yếu là với albumin. Thể tích phân bố của losartan là 34 lít.

Chuyển hóa

Khoảng 14% liều losartan tiêm tĩnh mạch hoặc uống được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch kali losartan C¹⁴, hoạt tính phóng xạ huyết tương trong tuần hoàn chủ yếu là do losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính. Sự chuyển hóa tối thiểu của losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 1% ở từng cá thể.

Bên cạnh chất chuyển hóa có hoạt tính, losartan cũng chuyển hóa thành dạng không hoạt tính.

Thải trừ

Độ thanh thải trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính tương ứng là 600ml/phút và 50ml/phút. Độ thanh thải qua thận của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính tương ứng là 74ml/phút và 26ml/phút. Khi losartan được dùng đường uống, khoảng 4% được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi, khoảng 6% liều được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa có hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính tuyến tính khi uống kali losartan với liều lên đến 200 mg.

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

Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó được bài tiết qua đường mật và đường tiểu. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch losartan C¹⁴ cho người, khoảng 35%/43% hoạt tính phóng xạ thu được trong nước tiểu và 58%/50% thu được trong phân.

Dân số đặc biệt

Nồng độ losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương ở bệnh nhân tăng huyết áp lớn tuổi tương tự với bệnh nhân trẻ tuổi.

Nồng độ losartan trong huyết tương bệnh nhân nữ cao gấp 2 lần bệnh nhân nam, nhưng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính không khác biệt giữa nam và nữ.

Sau khi uống thuốc, những bệnh nhân xơ gan do rượu mức độ nhẹ đến trung bình, nồng độ huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó lần lượt là 5 lần và khoảng 1,7 lần so với những bệnh nhân nam tình nguyện.

Nồng độ losartan trong huyết tương không đổi với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin trên 10 ml/phút. Bệnh nhân thâm phân máu có AUC losartan cao gấp 2 lần người có chức năng thận bình thường.

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

Losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều không thể loại trừ bởi thâm phân máu.

Trẻ em

Các đặc tính dược động của losartan đã được nghiên cứu trên 50 trẻ em 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).

Các thông số dược động học tương tự cũng được ghi nhận sau khi cho trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi, trẻ mầm non, trẻ ở độ tuổi đi học và thanh thiếu niên sau khi uống losartan.

Các thông số dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính thay đổi nhiều giữa các nhóm tuổi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa đối tượng trẻ mầm non và thanh thiếu niên. Sự phơi nhiễm ở trẻ sơ sinh/trẻ mới biết đi tương đối cao.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: USP

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED

Survey No. 417, 419 & 420, Sarkhej - Bavla National Highway No. 8 A, Village - Moraiya, Taluka - Sanand, Dist. - Ahmedabad - 382 210, Gujarat State, Ấn Độ.