

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

### LOSALIV 25

Viên nén bao phim

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

CÔNG PHÂN

**THÀNH PHẦN:** Mỗi viên nén bao phim chứa

Thành phần hoạt chất: Losartan potassium 25 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose 101, lactose monohydrate, pregelatinized starch, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose 6cPs, polyethylene glycol 400, talc, titanium dioxide.

**DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nén bao phim (Viên nén tròn, bao phim màu trắng hoặc hơi ngà vàng, hai mặt trơn).

### CHỈ ĐỊNH

- Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn, trẻ em và thanh thiếu niên từ 6-18 tuổi.
- Điều trị bệnh thận ở bệnh nhân người lớn có tăng huyết áp và đái tháo đường type 2, có protein niệu  $\geq 0,5$  g/ngày như một phần của liệu pháp hạ huyết áp.
- Điều trị suy tim mạn cho bệnh nhân người lớn có chống chỉ định hoặc không phù hợp với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), đặc biệt là bị ho. Những bệnh nhân suy tim đang điều trị ổn định với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) 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.
- Giảm nguy cơ đột quy ở bệnh nhân người lớn bị tăng huyết áp có phi đại thất trái được ghi nhận bằng điện tâm đồ (ECG).

### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

#### Liều dùng

##### Tăng huyết áp

Liều khởi đầu và duy trì đối với phần lớn bệnh nhân là 50 mg x 1 lần/ngày. Tác dụng hạ huyết áp tối đa đạt được sau 3-6 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị. Một số bệnh nhân có thể nhận được lợi ích bổ sung bằng cách tăng liều lên 100 mg x 1 lần/ngày (vào buổi sáng). Losartan có thể được dùng cùng với các thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt là thuốc lợi tiểu (như hydrochlorothiazide).

##### Tăng huyết áp và đái tháo đường type 2, có protein niệu $> 0,5$ g/ngày

Liều khởi đầu thông thường là 50 mg x 1 lần/ngày. Liều có thể tăng lên 100 mg x 1 lần/ngày dựa trên đáp ứng huyết áp từ một tháng trở đi sau khi bắt đầu điều trị. Losartan có thể được dùng cùng với các thuốc hạ huyết áp khác (như thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn alpha hoặc beta và các thuốc ức chế giao cảm trung tâm) cũng như với insulin và các thuốc hạ đường huyết thường được sử dụng khác (như sulfonylurea, glitazone và chất ức chế glucosidase).

##### Suy tim

Liều khởi đầu thông thường của losartan ở bệnh nhân suy tim là 12,5 mg x 1 lần/ngày. Nói chung, nên điều chỉnh liều theo các khoảng thời gian hàng tuần (tức là 12,5 mg mỗi ngày, 25 mg mỗi ngày,

50 mg mỗi ngày, 100 mg mỗi ngày, tối đa là 150 mg x 1 lần/ngày) tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.

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

Liều khởi đầu thông thường là 50 mg losartan x 1 lần/ngày. Có thể bổ sung thêm hydrochlorothiazide liều thấp và/hoặc tăng liều losartan lên 100 mg x 1 lần/ngày tùy thuộc vào đáp ứng trên huyết áp.

Quần thể đặc biệt

Bệnh nhân bị suy giảm thể tích nội mạch

Đối với những bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch (như những người được điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao), nên xem xét liều khởi đầu losartan 25 mg x 1 lần/ngày.

Bệnh nhân suy thận và bệnh nhân chạy thận nhân tạo

Không cần điều chỉnh liều ban đầu ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Bệnh nhân suy gan

Nên cân nhắc dùng liều thấp hơn cho bệnh nhân có tiền sử suy gan. Chưa có kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân suy gan nặng. Do đó, chống chỉ định dùng losartan ở bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em

+ Từ 6 tháng đến dưới 6 tuổi:

Sự an toàn và hiệu quả của trẻ em từ 6 tháng đến dưới 6 tuổi chưa được thiết lập.

+ Từ 6 tuổi đến 18 tuổi:

Đối với bệnh nhân có thể nuốt viên thuốc, liều khuyến cáo là 25 mg x 1 lần/ngày ở bệnh nhân có cân nặng từ trên 20 đến dưới 50 kg. (Trong trường hợp đặc biệt, liều có thể tăng lên tối đa 50 mg x 1 lần/ngày). Liều dùng nên được điều chỉnh theo đáp ứng trên huyết áp.

Ở bệnh nhân > 50 kg, liều thông thường là 50 mg x 1 lần/ngày. Trong trường hợp đặc biệt, có thể điều chỉnh liều tối đa là 100 mg x 1 lần/ngày. Liều trên 1,4 mg/kg (hoặc vượt quá 100 mg) mỗi ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi.

Losartan không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi vì dữ liệu có sẵn ở những nhóm bệnh nhân này còn hạn chế.

Không nên dùng ở trẻ em có độ lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> vì không có dữ liệu.

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

Người cao tuổi

Mặc dù nên cân nhắc bắt đầu điều trị với liều 25 mg ở bệnh nhân trên 75 tuổi, việc điều chỉnh liều thường không cần thiết đối với người cao tuổi.

Cách dùng

Thuốc dùng qua đường uống. Uống nguyên viên với một lượng nước vừa đủ.

Thuốc có thể dùng lúc đói hoặc lúc no.

Đối với liều 12,5 mg, dùng dạng bào chế khác có hàm lượng phù hợp.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với losartan hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.
- Suy gan nặng.
- Dùng đồng thời losartan với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tốc độ lọc của cầu thận (GFR) < 60 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>).

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Quá mẫn

*Phù mạch:* Bệnh nhân có tiền sử phù mạch (sung mắt, môi, cổ họng và/hoặc lưỡi) cần được theo dõi chặt chẽ.

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

Hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt là sau liều đầu tiên và sau khi tăng liều, có thể xảy ra ở những bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc mất natri do điều trị lợi tiểu mạnh, hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy hoặc nôn. Cần điều chỉnh những tình trạng này trước khi sử dụng losartan, hoặc nên sử dụng liều khởi đầu thấp hơn. 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 đái tháo đường, nên được xem xét. Nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 có bệnh thận, tỷ lệ tăng kali máu cao hơn ở nhóm được điều trị bằng losartan so với nhóm dùng giả dược. Do đó, nồng độ kali trong huyết tương cũng như độ thanh thải creatinine nên theo dõi chặt chẽ, đặc biệt là bệnh nhân suy tim và độ thanh thải creatinine trong khoảng 30-50 ml/phút.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali, chất thay thế muối chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng kali huyết thanh (như sản phẩm có chứa trimethoprim) với losartan.

#### Suy gan

Dựa trên dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ losartan trong huyết tương tăng đáng kể ở bệnh nhân xơ gan, nên xem xét giảm liều cho bệnh nhân có tiền sử suy gan. Không có kinh nghiệm điều trị losartan ở bệnh nhân suy gan nặng. Do đó không dùng losartan cho bệnh nhân suy gan nặng.

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

#### Suy thận

Do hậu quả của việc ức chế renin-angiotensin, những thay đổi chức năng thận bao gồm 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 suy tim nặng hoặc rối loạn chức năng thận từ trước). Cũng như với các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone, tăng urê máu và creatinine huyết thanh cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở một thận đơn độc; những thay đổi này về chức năng thận có thể hồi phục khi ngừng điều trị. Cần thận trọng khi dùng losartan ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở một thận đơn độc.

#### *Sử dụng ở bệnh nhân trẻ em suy thận*

Không khuyến cáo dùng losartan cho trẻ em có tốc độ lọc của cầu thận  $< 30$  ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> vì không có dữ liệu.

Nên theo dõi định kỳ chức năng thận trong khi điều trị bằng losartan vì nó có thể xấu đi. Điều này áp dụng đặc biệt là khi losartan được dùng có sự hiện diện của các tình trạng khác (sốt, mất nước) có thể làm giảm chức năng thận.

Dùng đồng thời losartan và thuốc ức chế men chuyển đã cho thấy làm giảm chức năng thận. Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời.

#### Ghép thận

Không có kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân mới ghép thận.

#### Cường aldosterone nguyên phát

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

#### Bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não

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

#### Suy tim



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

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

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

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

#### Thai kỳ

Không nên bắt đầu điều trị bằng losartan trong thai kỳ. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng losartan là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các thuốc chống tăng huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn khi dùng trong thai kỳ. Khi phát hiện có thai, nên ngừng điều trị bằng losartan càng sớm càng tốt và bắt đầu điều trị thay thế thích hợp.

#### Cảnh báo và thận trọng khác

Như đã quan sát đối với thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin, losartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác dường như ít hiệu quả trong việc làm giảm huyết áp ở người da đen so với nhóm người khác, có thể do tình trạng mức renin thấp thường phổ biến trong dân số da đen bị tăng huyết áp.

#### Ức chế kép hệ renin – angiotensin – aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu việc điều trị bằng các thuốc ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone được xem là cần thiết, thì việc điều trị phải được giám sát bởi chuyên gia và phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, chất điện giải và huyết áp.

Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

#### Cảnh báo tá dược

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

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

### **Phụ nữ có thai**

Không khuyến cáo dùng losartan trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định dùng losartan trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Nghiên cứu dịch tễ học khảo sát các bất thường ở thai sau khi phơi nhiễm thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ các bất thường có thể tồn tại. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học có đối chứng, các bất thường của thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (AIIRAs), tương tự các bất thường của nhóm thuốc này có thể tồn tại. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các thuốc chống tăng huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn khi dùng trong thai kỳ. Khi



phát hiện có thai, nên ngừng điều trị bằng losartan càng sớm càng tốt và bắt đầu điều trị thay thế thích hợp.

Được biết khi phơi nhiễm với liệu pháp điều trị AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ gây nhiễm độc thai nhi ở người (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và nhiễm độc trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu xảy ra phơi nhiễm với losartan từ ba tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

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

### **Phụ nữ cho con bú**

Do không có thông tin khảo sát sử dụng losartan trong thời kỳ cho con bú, không khuyến cáo dùng losartan và ưu tiên các liệu pháp điều trị thay thế đã được chứng minh là an toàn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt là khi đang nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc đã được thực hiện. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, phải lưu ý rằng chóng mặt hoặc buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi dùng liệu pháp chống tăng huyết áp, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

#### **Tương tác của thuốc**

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


Losartan được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrome P450 (CYP) 2C9 thành chất chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính. Trong một thử nghiệm lâm sàng, đã thấy fluconazole (thuốc ức chế CYP2C9) làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 50%. Dùng đồng thời losartan với rifampicine (thuốc gây cảm ứng enzyme chuyển hóa) làm 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 chặn angiotensin II hoặc tác dụng của nó, việc dùng đồng thời các thuốc khác giữ kali (như thuốc lợi tiểu giữ kali: amiloride, triamterene, spironolactone) hoặc có thể làm tăng nồng độ kali (như heparin, các thuốc chứa trimethoprim), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Không nên dùng thuốc đồng thời.

Đã có báo cáo về sự gia tăng có hồi phục của nồng độ lithium huyết thanh và độc tính trong khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển. Các trường hợp rất hiếm 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 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 NSAID (như thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic ở liều chống viêm và NSAID 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 NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ suy giảm 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-aldosterone (RAAS) qua việc dùng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế 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 động lên RAAS.

Nước bưởi có chứa các thành phần ức chế enzyme CYP450 và có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan, từ đó có thể làm giảm hiệu quả điều trị. Nên tránh dùng nước bưởi trong khi dùng losartan.

### **Tương kỵ của thuốc**

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 qua các thử nghiệm lâm sàng sau đây:

- Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên 3000 bệnh nhân người lớn từ 18 tuổi trở lên có tăng huyết áp vô căn.
- Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở 177 bệnh nhân là trẻ em từ 6 đến 16 tuổi có tăng huyết áp.
- Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên 9000 bệnh nhân từ 55 đến 80 tuổi tăng huyết áp có phì đại thất trái.
- Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên 7700 bệnh nhân người lớn có suy tim mạn.
- Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên 1500 bệnh nhân từ 31 tuổi trở lên bị đái tháo đường type 2 có protein niệu.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, phản ứng bất lợi thường gặp là chóng mặt.

Tần suất của các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây được xác định bằng cách sử dụng quy ước 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 ( $< 1/10.000$ ) và chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Bảng 1. Tần suất các phản ứng bất lợi được xác định từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược và sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

Phản ứng bất lợi	Tần suất phản ứng bất lợi theo chỉ định				Khác
	Tăng huyết áp	Bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái	Suy tim mạn	Tăng huyết áp và đái tháo đường type 2 có bệnh thận	
<b><u>Rối loạn máu và bạch huyết</u></b>					
Thiếu máu			Thường gặp		Chưa rõ
Giảm tiểu cầu					Chưa rõ
<b><u>Rối loạn hệ miễn dịch</u></b>					
Phản ứng quá mẫn, sốc phản vệ, phù mạch* và viêm mạch máu**					Hiếm gặp
<b><u>Rối loạn tâm thần</u></b>					
Trầm cảm					Chưa rõ
<b><u>Rối loạn thần kinh</u></b>					
Chóng mặt	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Buồn ngủ	Ít gặp				



Phản ứng bất lợi	Tần suất phản ứng bất lợi theo chỉ định				Khác
	Tăng huyết áp	Bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái	Suy tim mạn	Tăng huyết áp và đái tháo đường type 2 có bệnh thận	
Đau đầu	Ít gặp		Ít gặp		
Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp				
Dị cảm			Hiếm gặp		
Đau nửa đầu (Migraine)					Chưa rõ
Loạn vị giác					Chưa rõ
<b><u>Rối loạn tai và mê đạo</u></b>					
Chóng mặt	Thường gặp	Thường gặp			
Ù tai					Chưa rõ
<b><u>Rối loạn tim mạch</u></b>					
Đánh trống ngực	Ít gặp				
Cơn đau thắt ngực	Ít gặp				
Ngất			Hiếm gặp		
Rung tâm nhĩ			Hiếm gặp		
Tai biến mạch máu não			Hiếm gặp		
<b><u>Rối loạn mạch máu</u></b>					
Hạ huyết áp (thể đứng) (bao gồm tác dụng đến thể đứng liên quan liều lượng) <sup>II</sup>	Ít gặp		Thường gặp	Thường gặp	
<b><u>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</u></b>					
Khó thở			Ít gặp		
Ho			Ít gặp		Chưa rõ
<b><u>Rối loạn tiêu hóa</u></b>					
Đau bụng	Ít gặp				
Táo bón	Ít gặp				
Tiêu chảy			Ít gặp		Chưa rõ
Buồn nôn			Ít gặp		
Nôn			Ít gặp		
<b><u>Rối loạn gan mật</u></b>					
Viêm tụy					Chưa rõ
Viêm gan					Hiếm gặp
Chức năng gan bất thường					Chưa rõ
<b><u>Rối loạn da và mô dưới da</u></b>					
Mày dầy			Ít gặp		Chưa rõ
Ngứa			Ít gặp		Chưa rõ
Phát ban	Ít gặp		Ít gặp		Chưa rõ
Nhạy cảm với ánh sáng					Chưa rõ
<b><u>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</u></b>					

Phản ứng bất lợi	Tần suất phản ứng bất lợi theo chỉ định				Khác
	Tăng huyết áp	Bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái	Suy tim mạn	Tăng huyết áp và đái tháo đường type 2 có bệnh thận	
Đau cơ					Chưa rõ
Đau khớp					Chưa rõ
Ly giải cơ vân					Chưa rõ
<b><u>Rối loạn thân và tiết niệu</u></b>					
Suy yếu thận			Thường gặp		
Suy thận			Thường gặp		
<b><u>Rối loạn cơ quan sinh sản và ngực</u></b>					
Rối loạn cương dương/ bất lực					Chưa rõ
<b><u>Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc</u></b>					
Suy nhược	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp	Thường gặp	
Mệt mỏi	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp	Thường gặp	
Phù nề	Ít gặp				
Khó chịu					Chưa rõ
<b><u>Xét nghiệm</u></b>					
Tăng kali máu	Thường gặp		Ít gặp <sup>†</sup>	Thường gặp <sup>‡</sup>	
Tăng alanine aminotransferase (ALT) <sup>§</sup>	Hiếm gặp				
Tăng urê máu, tăng creatinin huyết thanh và tăng kali huyết thanh			Thường gặp		
Hạ natri máu					Chưa rõ
Hạ đường huyết				Thường gặp	

\* Bao gồm sưng thanh quản, thanh môn, mặt, môi, họng và/hoặc lưỡi (gây tắc đường thở) đã được báo cáo ở một số hiếm người bệnh dùng losartan, vài người trong số người bệnh này trước đó đã từng bị phù mạch khi dùng các thuốc khác bao gồm các thuốc ức chế men chuyển.

\*\* Bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schönlein.

<sup>†</sup> Đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm nội mạch, như bệnh nhân suy tim nặng hoặc đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao.

<sup>‡</sup> Thường gặp ở bệnh nhân dùng losartan 150 mg thay vì 50 mg.

<sup>§</sup> Trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 có bệnh thận, đã gặp tăng kali máu > 5,5 mmol/l trong 9,9% bệnh nhân dùng losartan và 3,4% bệnh nhân dùng placebo.

<sup>§</sup> Thường hồi phục khi ngừng thuốc.

Có thêm những tác dụng ngoại ý sau đây đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng losartan so với giả dược (chưa rõ tần suất): đau lưng, nhiễm trùng đường tiết niệu và các triệu chứng giống cúm.

*Rối loạn thân và tiết niệu:*

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

#### Trẻ em

Tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân trẻ em tương tự như ở bệnh nhân người lớn. Dữ liệu ở đối tượng trẻ em còn hạn chế.

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

#### **Quá liều**

Dữ liệu về sử dụng quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện thường gặp nhất của quá liều là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Cũng có thể xảy ra nhịp tim chậm do kích thích thần kinh phó giao cảm (thần kinh phế vị).

#### **Cách xử trí**

Nếu hạ huyết áp có triệu chứng xảy ra, cần tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ. Các biện pháp phụ thuộc vào thời gian dùng thuốc, loại triệu chứng và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Ổn định hệ thống tim mạch nên được ưu tiên. Sau khi uống liều vừa đủ than hoạt tính đã được chỉ định. Tiếp theo, cần thực hiện theo dõi chặt chẽ các thông số sinh tồn. Các thông số sinh tồn nên được điều chỉnh nếu cần thiết.

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

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC**

Nhóm điều trị: Chất đối kháng thụ thể angiotensin II

Mã ATC: C09CA01

Losartan là chất đối kháng thụ thể angiotensin-II (type AT<sub>1</sub>) tổng hợp đường uống. Angiotensin II, một chất co mạch mạnh, là hormone hoạt động chủ yếu của hệ renin/angiotensin và là yếu tố quan trọng trong sinh lý bệnh của tăng huyết áp. Angiotensin II gắn vào thụ thể AT<sub>1</sub> ở nhiều loại mô (như cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận, thận và tim) và kích thích một vài hoạt động sinh học quan trọng, bao gồm co mạch và giải phóng aldosterone. Angiotensin II cũng kích thích sự tăng sinh tế bào cơ trơn.

Losartan gắn có chọn lọc vào thụ thể AT<sub>1</sub>. Qua kết quả *in vitro* và *in vivo*, cả losartan và các chất chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính dược lý học (E-3174) sẽ ức chế mọi tác dụng sinh lý nêu trên của angiotensin II, bất kể nguồn gốc hoặc con đường tổng hợp của angiotensin II.

Losartan không có tác dụng chủ vận cũng như không chặn các thụ thể hormone khác hoặc các kênh ion quan trọng trong điều hòa tim mạch. Hơn nữa, losartan không ức chế ACE (kininase II), enzyme phân hủy bradykinin. Do đó, không có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn qua trung gian bradykinin.

Trong quá trình sử dụng losartan, việc loại bỏ tác động phản hồi âm tính của angiotensin II lên sự tiết renin dẫn đến tăng hoạt tính renin huyết tương (PRA). Tăng PRA dẫn đến tăng angiotensin II trong huyết tương. Mặc dù vậy, hoạt động hạ huyết áp và ức chế nồng độ aldosterone trong huyết tương vẫn được duy trì, cho thấy hiệu quả phong tỏa thụ thể angiotensin II. Sau khi ngừng losartan, giá trị PRA và angiotensin II giảm xuống mức ban đầu trong vòng ba ngày.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính chính của nó đều có ái lực với thụ thể AT<sub>1</sub> lớn hơn nhiều so với thụ thể AT<sub>2</sub>. Chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh hơn losartan từ 10 đến 40 lần tính theo trọng lượng.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu



Sau khi uống, losartan được hấp thu tốt và qua chuyển hóa lần đầu tiên, tạo chất chuyển hóa acid carboxylic còn hoạt tính và các chất chuyển hóa không có hoạt tính khác. Sinh khả dụng toàn thân của viên nén losartan khoảng 33%. Các nồng độ đỉnh trung bình của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đạt được sau khi uống 1 giờ (với losartan) và 3-4 giờ (với chất chuyển hóa).

#### Phân bố

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

#### Chuyển hóa

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

Ngoài chất chuyển hóa có hoạt tính, còn có các chất chuyển hóa không có hoạt tính được tạo thành.

#### Thải trừ

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

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

Losartan và chất chuyển hóa đều thải qua mật và nước tiểu. Sau khi uống/tiêm tĩnh mạch một liều losartan được đánh dấu bằng  $^{14}\text{C}$  ở người, khoảng 35%/43% chất đánh dấu được tìm thấy trong nước tiểu và 58%/50% được tìm thấy trong phân.

#### Đặc điểm người bệnh

Ở bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp, nồng độ của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương về cơ bản không khác biệt so với nồng độ của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương ở bệnh nhân trẻ tuổi bị tăng huyết áp.

Ở bệnh nhân nữ tăng huyết áp, nồng độ losartan trong huyết tương cao gấp đôi so với nồng độ losartan trong huyết tương ở bệnh nhân nam tăng huyết áp, trong khi nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương không khác nhau giữa bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ.

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

Nồng độ losartan trong huyết tương không thay đổi ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $>10$  ml/phút. Được so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, AUC của losartan là cao hơn khoảng 2 lần ở bệnh nhân thâm phân máu.

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

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

#### Dược động học ở bệnh nhân trẻ em

Dược động học của losartan đã được nghiên cứu trên 50 bệnh nhân trẻ em bị tăng huyết áp từ trên 1 tháng đến dưới 16 tuổi, sau khi uống losartan ngày một lần với liều 0,54 - 0,77 mg/kg (liều trung

bình). Kết quả cho thấy chất chuyển hóa có hoạt tính được tạo thành từ losartan trong tất cả các nhóm tuổi. Và kết quả cho thấy các thông số dược động học của losartan gần như tương tự nhau ở trẻ sơ sinh và trẻ mới biết đi, trẻ mẫu giáo, trẻ trong độ tuổi đi học và trẻ vị thành niên sau khi uống. Các thông số dược động học của chất chuyển hóa khác biệt nhiều hơn giữa các nhóm tuổi. Khi so sánh trẻ mẫu giáo với thanh thiếu niên các khác biệt về thông số dược động học của chất chuyển hóa trở nên có ý nghĩa thống kê. Phơi nhiễm các khác biệt về thông số dược động học của chất chuyển hóa tương đối cao ở trẻ sơ sinh/trẻ mới biết đi.

### QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vi, 6 vi, 10 vi × 10 viên, vi nhôm – PVC/PVdC.

Hộp 3 vi, 6 vi, 10 vi × 10 viên, vi nhôm – nhôm.

**BẢO QUẢN:** Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN:** TCCS.

**CƠ SỞ SẢN XUẤT**

**Reliv** 

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM RELIV**

Địa chỉ: Khu A, số 18, đường Lê Thị Sọc, ấp 2A, xã Tân Thạnh Tây, huyện Củ Chi, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

