

R_x-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

SARTANIM

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Losartan potassium USP.....50 mg

Tá dược: Microcrystalline cellulose 101, lactose monohydrate, sodium starch glycolate, colloidal anhydrous silica, purified talc, magnesium stearate, Instacoat Universal IC-U-6649 (Ferric oxide red USP-NF) (thành phần: HPMC 2910/hypromellose 6 cPs, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 6000, talc, titanium dioxide, ferric oxide red).

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả hình thức: Viên nén bao phim màu nâu, hình tròn, hai mặt lõm, có vạch kẻ trên một mặt, mặt còn lại nhẵn.

Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở người lớn, trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 18 tuổi.
- Điều trị bệnh thận ở bệnh nhân tăng huyết áp và bệnh 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 thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE) không được xem là phù hợp do không tương thích, đặc biệt là ho khan, hoặc chống chỉ định. Bệnh nhân suy tim đã ổn định với thuốc ức chế ACE không nên chuyển sang losartan. Các bệnh nhân cần phải có một phân suất tống máu thất trái $\leq 40\%$ và cần được ổn định lâm sàng và theo một chế độ điều trị đã được xác lập cho suy tim mạn tính.
- Giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân người lớn tăng huyết áp với phì đại tâm trái được ghi lại bằng điện tâm đồ (ECG).

Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

Tăng huyết áp

Liều khởi đầu và duy trì thông thường là 50 mg x 1 lần/ngày đối với hầu hết bệnh nhân. Tác dụng hạ huyết áp tối đa đạt được 3 đến 6 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Có thể tăng hiệu quả điều trị ở một số bệnh nhân bằng cách tăng liều lên 100 mg x 1 lần/ngày (vào buổi sáng).

Losartan có thể dùng đồng thời với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, đặc biệt với thuốc lợi tiểu (ví dụ hydrochlorothiazide).

Trẻ em

Từ 6 tháng tuổi đến dưới 6 tuổi

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

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 trên 20 kg đến dưới 50 kg. (Trong trường hợp ngoại lệ, liều dùng có thể tăng lên tối đa là 50 mg x 1 lần/ngày). Liều dùng nên được điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp của bệnh nhân.

Ở bệnh nhân có cân nặng trên 50 kg, liều thông thường là 50 mg x 1 lần/ngày. Trong trường hợp ngoại lệ, liều dùng có thể được điều chỉnh tối đa 100 mg x 1 lần/ngày. Liều cao hơn 1,4 mg/kg (hoặc trên 100 mg) hàng ngày chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

Losartan không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em dưới 6 tuổi, vì dữ liệu có giới hạn ở nhóm bệnh nhân này.

Losartan không được khuyến cáo cho trẻ em có tỷ lệ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút/1,73m² vì không có dữ liệu.

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

Tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 với protein niệu $\geq 0,5$ 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 dùng đồng thời với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác (ví dụ thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn alpha hoặc beta, và các thuốc ức chế giao cảm trung tâm) cũng như với các insulin và các thuốc hạ đường máu thông thường khác (như các sulfonylurea, glitazone và các thuốc 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. Thông thường, liều dùng phải được điều chỉnh theo khoảng thời gian hàng tuần (tức là 12,5 mg hàng ngày, 25 mg hàng ngày, 50 mg hàng ngày, 100 mg hàng ngày, tối đa 150 mg x 1 lần/ngày) như được dung nạp bởi bệnh nhân.

Giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân người lớn tăng huyết áp với phì đại tâm trái được ghi lại bằng điện tâm đồ (ECG)

Liều khởi đầu thông thường là 50 mg x 1 lần/ngày. Cần thêm một liều thấp của hydrochlorothiazide và/hoặc liều losartan nên tăng lên 100 mg x 1 lần/ngày dựa trên đáp ứng huyết áp của bệnh nhân.

Quần thể đặc biệt

Sử dụng ở bệnh nhân suy giảm thể tích nội mạch

Đối với những bệnh nhân bị suy giảm thể tích nội mạch (ví dụ những bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao), nên bắt đầu liều 25 mg x 1 lần/ngày.

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân thâm tách máu

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân thâm tách máu.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan

Nên xem xét liều thấp hơn đối với bệnh nhân có tiền sử suy gan. Không có kinh nghiệm điều trị ở những bệnh nhân suy gan nặng. Do đó, chống chỉ định dùng losartan ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

Sử dụng ở bệnh nhân cao tuổi

Mặc dù cần xem xét để bắt đầu điều trị với liều 25 mg ở những bệnh nhân trên 75 tuổi, nhưng thường không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống. Nên nuốt nguyên viên và thuốc phải được uống với nước, có thể uống thuốc lúc no hoặc lúc đói. Mặc dù viên có vạch kẻ, không được bẻ viên khi uống.

Chống chỉ định

Quá mẫn với losartatin hoặc với 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 chế phẩm chứa aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (độ lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73m²).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Quá mẫn

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

Hạ huyết áp và mất cân bằng chất điện giải/thể dịch

Hạ huyết áp có triệu chứng, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên có thể xuất hiện ở những bệnh nhân bị mất nước và/hoặc mất natri do điều trị bằng thuốc lợi tiểu mạnh, chế độ ăn kiêng muối, tiêu chảy hay nôn mửa. Những trường hợp này phải được điều chỉnh trước khi dùng losartan, nên dùng liều khởi đầu thấp hơn. Điều này cũng áp dụng cho 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 và cần được điều trị. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có bệnh thận, tỷ lệ mắc chứng tăng kali máu cao hơn khi điều trị với losartan. Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết tương và độ thanh thải creatinine; đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy tim và độ thanh thải creatinine từ 30-50 ml/phút.

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

Suy giảm chức năng gan

Dựa vào những dữ liệu dược động học chứng minh nồng độ losartan trong huyết tương tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân xơ gan, nên xem xét liều thấp hơn ở bệnh nhân có tiền sử suy giảm chức năng gan. Không có kinh nghiệm sử dụng losartan ở bệnh nhân suy gan nặng. Vì vậy, chống chỉ định dùng thuốc trên bệnh nhân suy gan nặng.

Losartan không được khuyến cáo cho trẻ em bị suy giảm chức năng gan.

Suy giảm chức năng thận

Như một hệ quả của việc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, 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 thống renin-angiotensin-aldosterone, chẳng hạn như những người bị suy tim nặng hoặc rối loạn chức năng thận từ trước). Như các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, tăng urê máu và creatinine huyết thanh cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở người chỉ có một thận; những thay đổi trên chức năng thận có thể hồi phục khi ngưng điều trị.

Losartan phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở người chỉ có một thận.

Sử dụng ở trẻ em suy giảm chức năng thận

Losartan không được khuyến cáo ở trẻ em có tỷ lệ lọc cầu thận $< 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ vì không có dữ liệu.

Nên theo dõi thường xuyên chức năng thận trong khi điều trị bằng losartan vì chức năng thận có thể xấu đi. Điều này áp dụng đặc biệt khi dùng losartan khi bệnh nhân có các tình trạng khác (sốt, mất nước) có thể làm suy giảm chức năng thận.

Sử dụng đồng thời losartan và chất ức chế enzyme chuyển cho thấy làm giảm chức năng thận. Vì vậy, sử dụng đồng thời không được khuyến cáo.

Ghép thận

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

Cường aldosterone nguyên phát

Bệnh nhân có cường aldosterone nguyên phát nói chung sẽ không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp tác động thông qua ức chế hệ thống renin-angiotensin. Vì vậy, việc sử dụng losartan không được khuyến cáo.

Bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não

Như với bất kỳ tác nhân hạ huyết áp nào, giảm huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ và bệnh mạch máu não 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 tác động lên hệ thống renin-angiotensin, có nguy cơ gây hạ huyết áp động mạch nặng và suy thận (thường là cấp tính).

Không có kinh nghiệm điều trị với losartan ở bệnh nhân suy tim và suy thận nặng cùng lúc, ở những bệnh nhân suy tim nặng (NYHA loại IV) cũng như ở bệnh nhân suy tim và các rối



loạn nhịp tim có triệu chứng đe dọa mạng sống. Do đó, losartan nên được sử dụng thận trọng ở các nhóm bệnh nhân này. Nên thận trọng khi phối hợp losartan với thuốc chẹn beta.

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

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

Sử dụng ở phụ nữ có thai

Không nên bắt đầu điều trị với losartan ở phụ nữ có thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị với losartan được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay đổi sang phương pháp điều trị tăng huyết áp khác đã có hồ sơ an toàn được thiết lập. Khi bệnh nhân xác định đã có thai, nên ngừng điều trị bằng losartan ngay lập tức và bắt đầu liệu pháp thay thế nếu thích hợp.

Cảnh báo và thận trọng khác

Theo như đã quan sát đối với các chất ức chế enzyme chuyển, losartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác dường như ít có tác dụng trong việc hạ huyết áp ở người da đen hơn ở nhóm người khác, có lẽ bởi vì tình trạng mức renin thấp thường phổ biến trong dân số da đen bị tăng huyết áp.

Sự phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Vì vậy, sự phong tỏa kép hệ của RAAS thông qua việc kết hợp các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo.

Nếu liệu pháp điều trị kép được coi là cần thiết thì 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 các thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Tá được

Lactose

Sản phẩm này có chứa lactose. 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.

Natri

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là “không có natri”.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Việc sử dụng losartan không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng losartan trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận rõ ràng; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nguy cơ nhỏ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ khi dùng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (AIIRA), nhưng những nguy cơ tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi tiếp tục điều trị với thuốc ức chế thụ thể angiotensin được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được thay đổi sang phương pháp điều trị tăng huyết áp khác đã có hồ sơ an toàn được thiết lập để sử dụng trong thời kỳ mang thai. Khi bệnh nhân xác định đã có thai, nên ngừng điều trị bằng losartan ngay lập tức và bắt đầu liệu pháp thay thế nếu thích hợp.

Phơi nhiễm với thuốc chặn thụ thể angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ được biết gây ra độc tính ở người (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

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

Phụ nữ cho con bú

Do không có thông tin về việc sử dụng losartan trong thời kỳ cho con bú, losartan không được khuyến cáo và nên áp dụng các liệu pháp điều trị thay thế với các quy trình thiết lập an toàn hơn ở phụ nữ cho con bú, đặc biệt trong khi chăm sóc trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Không có nghiên cứu về các phản ứng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã được thực hiện. Tuy nhiên, khi lái xe hay vận hành máy móc cần lưu ý rằng chóng mặt hoặc buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi sử dụng liệu pháp chống tăng huyết áp, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của losartan. Sử dụng đồng thời với các thuốc khác có tác dụng không mong muốn là 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 CYP2C9 thành chất chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính. Trong một thử nghiệm lâm sàng, fluconazole (chất ức chế CYP2C9) làm giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 50%. Dùng đồng thời losartan với rifampicin (chất cảm ứng enzyme chuyển hóa) làm giảm 40% nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính. Sự liên quan lâm sàng của hiệu ứng này không được rõ. Không có sự khác biệt về nồng độ khi điều trị đồng thời với fluvastatin (chất ức chế yếu CYP2C9).

Cũng như các sản phẩm thuốc khác có tác dụng ức chế angiotensin II hoặc các tác dụng của angiotensin II, sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc khác giữ kali (ví dụ thuốc lợi tiểu giữ kali: amiloride, triamterene, spironolactone) hoặc làm tăng nồng độ kali (ví dụ heparin), chất

bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Dùng đồng thời losartan với các thuốc này không được khuyến cáo.

Đã có báo cáo về sự tăng có đảo ngược nồng độ lithi huyết thanh và độc tính trong thời gian dùng đồng thời lithi với chất ức chế ACE. Rất hiếm trường hợp cũng đã được báo cáo với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời lithi và losartan. Nếu kết hợp này là cần thiết, theo dõi mức lithi huyết thanh được khuyến cáo trong quá trình sử dụng đồng thời.

Có thể giảm tác dụng hạ huyết áp khi sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II với thuốc kháng viêm không steroid NSAID (ví dụ thuốc ức chế COX-2 có chọn lọc, acid acetylsalicylic ở liều kháng viêm và NSAID không chọn lọc). Việc sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ chức năng thận bị xấu đi, như suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận suy yếu từ trước. Sự phối hợp nên được thực hiện cẩn thận, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được cung cấp nước đầy đủ và cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị phối hợp và định kỳ sau đó.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc kết hợp sử dụng các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận) so với việc sử dụng đơn trị liệu tác động lên RAAS.

Nước bưởi chùm 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 uống nước bưởi chùm khi dùng thuốc 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.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Losartan đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng dưới đây:

- Trong một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát ở > 3.000 người lớn mắc tăng huyết áp nguyên phát từ 18 tuổi trở lên;
- Trong một thử nghiệm lâm sàng ở 177 bệnh nhân tăng huyết áp từ 6 đến 16 tuổi;
- Trong một thử nghiệm lâm sàng ở > 9000 bệnh nhân tăng huyết áp với phì đại thất trái từ 55 đến 80 tuổi;
- Trong một thử nghiệm lâm sàng ở > 7700 bệnh nhân với suy tim mạn tính;
- Trong một thử nghiệm lâm sàng ở > 1500 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có protein niệu từ 31 tuổi trở lên.

Trong các thử nghiệm lâm sàng này, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là choáng váng.

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, < 1/10); ít gặp ($\geq 1/1.000$, < 1/100); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, <

1/1.000); rất hiếm gặp ($\leq 1/10.000$), không rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1. Tần suất các tác dụng không mong muốn được xác định từ các thử nghiệm lâm sàng kiểm soát có đối chứng giả dược và kinh nghiệm sau lưu hành.

Tác dụng không mong muốn	Tần suất các tác dụng không mong muốn theo chỉ định				Khác
	Tăng huyết áp	Tăng huyết áp với phì đại thất trái	Suy tim mạn tính	Tăng huyết áp và đái tháo đường tuýp 2 với bệnh thận	Kinh nghiệm sau lưu hành
Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết					
Thiếu máu			Thường gặp		Không rõ tần suất
Giảm tiểu cầu					Không rõ tần suất
Rối loạn hệ thống miễn dịch					
Phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ, phù mạch* và viêm mạch**					Hiếm gặp
Rối loạn tâm thần					
Trầm cảm					Không rõ tần suất
Rối loạn hệ thần kinh					
Choáng váng	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 rõ tần suất
Loạn vị giác					Không rõ tần suất
Rối loạn tai và trong tai					
Chóng mặt	Thường gặp	Thường gặp			
Ủ tai					Không rõ tần suất
Rối loạn tim					
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		
Rối loạn mạch					
Hạ huyết áp tư thế đứng (bao gồm cả trường hợp liên quan đến liều) ^{II}	Ít gặp		Thường gặp	Thường gặp	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất					
Khó thở			Ít gặp		
Ho			Ít gặp		Không rõ tần suất
Rối loạn tiêu hóa					
Đau bụng	Ít gặp				
Táo bón	Ít gặp				
Tiêu chảy			Ít gặp		Không rõ tần suất
Buồn nôn			Ít gặp		
Nôn			Ít gặp		
Rối loạn gan mật					
Viêm tụy					Không rõ tần suất
Viêm gan					Hiếm gặp
Chức năng gan bất thường					Không rõ tần suất
Rối loạn da và mô dưới da					
Mây đay			Ít gặp		Không rõ tần suất
Ngứa			Ít gặp		Không rõ tần suất
Phát ban	Ít gặp		Ít gặp		Không rõ tần suất
Nhạy cảm với ánh sáng					Không rõ tần suất
Rối loạn cơ xương và mô liên kết					
Đau cơ					Không rõ tần suất
Đau khớp					Không rõ tần suất
Globin cơ niệu kịch phát					Không rõ tần suất
Rối loạn thận và tiết niệu					
Suy giảm chức năng thận			Thường gặp		

Suy thận			Thường gặp		
Rối loạn sinh sản và vú					
Rối loạn cương cứng/bệnh liệt dương					Không rõ tần suất
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc					
Suy nhược	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp	Thường gặp	
Mệt mỏi	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp	Thường gặp	
Phù nề	Ít gặp				
Khó ở					Không rõ tần suất
Xét nghiệm					
Tăng kali máu	Thường gặp		Ít gặp [†]	Thường gặp [‡]	
Tăng alanine aminotransferase (ALT) [§]	Hiếm gặp				
Tăng urê máu, creatinine huyết thanh, và kali huyết thanh			Thường gặp		
Hạ natri máu					Không rõ tần suất
Hạ đường máu				Thường gặp	

*Bao gồm sưng ở thanh quản, thanh môn, mắt, môi, họng và/hoặc lưỡi (gây tắc nghẽn đường thở); ở một số bệnh nhân có tiền sử phù mạch do sử dụng các loại thuốc khác, bao gồm cả thuốc ức chế ACE.

** Bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schönlein.

^{II} Đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm nội mạch, ví dụ bệnh nhân suy tim nặng hoặc đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao.

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

[‡]Trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 có bệnh thận, 9,9% bệnh nhân điều trị bằng losartan bị tăng kali máu >5,5 mmol/l và 3,4% bệnh nhân điều trị bằng giả được.

[§]Thường được giải quyết khi ngừng dùng thuốc.

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

Rối loạn thận và tiết niệu

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

Trẻ em

Hồ sơ tác dụng không mong muốn ở trẻ em dường như tương tự như ở bệnh nhân người lớn. Dữ liệu ở trẻ em còn hạn chế.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi lưu hành thuốc là rất quan trọng để tiếp tục giám sát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế cần báo cáo tất cả phản ứng có hại về Trung tâm quốc gia hoặc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Dữ liệu liên quan đến quá liều ở người còn hạn chế. Các biểu hiện thường gặp nhất do quá liều có thể là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Có thể xảy ra nhịp tim chậm do kích thích hệ phó giao cảm (thần kinh phế vị).

Cách xử trí

Nếu xảy ra hạ huyết áp có triệu chứng, điều trị hỗ trợ nên được thực hiện.

Các biện pháp điều trị phụ thuộc vào thời gian dùng thuốc, loại và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng.

Ổn định hệ thống tim mạch nên được ưu tiên. Sau khi uống thuốc, chỉ định uống một liều than hoạt tính thích hợp. Sau đó, thực hiện giám sát chặt chẽ các thông số sinh tồn. Các thông số sinh tồn cần được khắc phục, nếu cần thiết.

Cả losartan hoặc chất chuyển hóa đều không thể loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, đơn trị liệu.

Mã ATC: C09CA01.

Losartan là một loại thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (loại AT₁) tổng hợp đường uống. Angiotensin II, một chất gây co mạch mạnh, là hormone hoạt động chính của hệ thống renin/angiotensin và một yếu tố quyết định quan trọng trong sinh lý bệnh của tăng huyết áp. Angiotensin II liên kết với các thụ thể AT₁ được tìm thấy ở nhiều mô (ví dụ như cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận, thận và tim) và kích thích một vài hoạt động sinh học quan trọng, bao gồm cả sự co mạch và giải phóng của aldosterone. Angiotensin II cũng kích thích sự tăng sinh tế bào cơ trơn.

Losartan chẹn thụ thể AT₁ một cách chọn lọc. *In vitro* và *in vivo* losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính acid carboxylic E-3174 khóa tất cả các tác động sinh lý có liên quan của angiotensin II, không phụ thuộc vào nguồn hoặc con đường tổng hợp.

Losartan không có tác dụng đồng vận cũng như đối kháng các thụ thể của hormone hoặc các

kênh ion quan trọng khác trong việc điều hòa tim mạch. Hơn nữa, losartan không ức chế enzyme chuyển (kininase ID), enzyme phân hủy bradykinin. Do đó, không làm tăng tác dụng không mong muốn của chất chuyển hóa bradykinin qua trung gian.

Trong quá trình điều trị bằng losartan, việc loại bỏ các thông tin phản hồi âm tính angiotensin II trên sự tiết renin dẫn đến tăng hoạt tính renin huyết tương (plasma-renin activity - PRA). Sự tăng PRA dẫn đến tăng angiotensin II trong huyết tương. Mặc dù vậy, tác dụng hạ huyết áp và ức chế nồng độ aldosterone huyết tương vẫn được duy trì, cho thấy hiệu quả phong tỏa thụ thể angiotensin II. Sau khi ngưng dùng losartan, giá trị PRA và angiotensin II giảm trong vòng 3 ngày về các giá trị ban đầu.

Cả losartan và chất chuyển hóa chính có hoạt tính đều có ái lực với thụ thể AT₁ cao hơn so với thụ thể AT₂. Chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan có hoạt tính cao hơn từ 10 đến 40 lần so với losartan tính theo khối lượng.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

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

Phân bố

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

Chuyển hóa

Khoảng 14% liều dùng đường uống, hoặc tiêm tĩnh mạch của losartan được chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch losartan kali đánh dấu phóng xạ ¹⁴C, sự tuần hoàn tính phóng xạ trong huyết tương được cho chủ yếu là do losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính. Chuyển đổi tối thiểu của losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính được tìm thấy khoảng 1% ở các cá nhân được nghiên cứu.

Ngoài các chất chuyển hóa có hoạt tính, các chất chuyển hóa không có hoạt tính cũng được hình thành.

Thải trừ

Độ thanh thải trong huyết tương của losartan khoảng 600 ml/phút và của chất chuyển hóa khoảng 50 ml/phút. Độ thanh thải ở thận của losartan khoảng 74 ml/phút và của chất chuyển hóa khoảng 26 ml/phút.

Khi losartan được dùng đường uống, khoảng 47% liều dùng được thải trừ dưới dạng không thay đổi qua nước tiểu, và khoảng 6% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính tuyến tính với liều uống losartan kali lên đến 200 mg.

Sau khi uống, nồng độ trong huyết tương 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. Trong thời gian dùng thuốc mỗi ngày một lần với mức liều 100 mg, losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính không tích lũy đáng kể trong huyết tương.

Losartan và các chất chuyển hóa được thải trừ qua cả đường mật và đường niệu. Sau một liều được đánh dấu ^{14}C losartan ở nam giới, khoảng 35%/43% liều phóng xạ được tìm thấy qua đường niệu và 58%/50% trong phân.

Đặc điểm ở bệnh nhân

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

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

Ở bệnh nhân xơ gan từ nhẹ đến trung bình do rượu, sau khi uống thuốc, nồng độ trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính lần lượt gấp 5 lần và 1,7 lần so với nồng độ ở người tình nguyện nam trẻ tuổi.

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 cao gấp 2 lần ở với bệnh nhân thẩm tách máu.

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

Cả losartan cũng như chất chuyển hóa có hoạt tính không thể loại trừ bằng thẩm tách máu.

Dược động học ở trẻ em

Dược động học của losartan đã được nghiên cứu ở 50 trẻ em tăng huyết áp từ trên 1 tháng tuổi đến dưới 16 tuổi điều trị với losartan ở mức liều từ 0,54 – 0,77 mg/kg x 1 lần/ngày (liều trung bình).

Kết quả cho thấy chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành từ losartan ở mọi lứa tuổi. Losartan cho thấy các thông số dược động học tương tự sau khi uống ở trẻ sơ sinh và trẻ mới biết đi, trẻ mẫu giáo, trẻ vị thành niên và thanh thiếu niên. Các thông số dược động học đối với chất chuyển hóa khác nhau ở mức độ lớn hơn giữa các nhóm tuổi. Khi so sánh trẻ em ở lứa tuổi mẫu giáo với thanh thiếu niên, những khác biệt này đã có ý nghĩa thống kê. Mức độ phơi nhiễm ở trẻ sơ sinh/trẻ mới biết đi tương đối cao.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 10 viên; Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên.

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: USP 2024.

Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

ACME FORMULATION PVT. LTD.

Ropar Road, Nalagarh, Distt. Solan (H.P.), Ấn Độ