

Rx

TORAASS-25

Viên nén losartan potassium

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

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:

Hoạt chất:

Losartan Potassium.....25 mg

Tá dược: Lactose monohydrate, tinh bột ngô, Pregelatinised Starch, Hydroxypropyl Cellulose, Talc, Magnesium Stearate, TRC Coat A, Ferric oxide red.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu hồng, tròn, lõm, có vạch kẻ ở một mặt.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp cho người lớn, trẻ em và vị thành niên từ 6-18 tuổi.

Điều trị bệnh thận ở người lớn có kèm theo tăng huyết áp và đái tháo đường typ II có protein niệu $\geq 0,5$ g/ngày như là một phần trong liệu pháp điều trị tăng huyết áp.

Điều trị suy tim mạn ở bệnh nhân người lớn khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) không phù hợp do không tương thích, đặc biệt là ho hay chóng mặt chỉ định dùng. Bệnh nhân suy tim ổn định bằng ACE thì không nên chuyển sang dùng losartan. Bệnh nhân có hệ số tổng máu tâm thất trái $\leq 40\%$ cần được điều trị ổn định và có phác đồ điều trị bệnh suy tim mạn.

Giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân trưởng thành tăng huyết áp với phì đại thất trái được ghi nhận bằng ECG.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Tăng huyết áp

Liều khởi đầu và liều duy trì là 50 mg một lần mỗi ngày cho hầu hết bệnh nhân. Tác dụng chống tăng huyết áp tối đa đạt được sau 3-6 tuần dùng thuốc. Một vài bệnh nhân có thể đạt được hiệu quả tốt khi tăng liều lên 100 mg một lần mỗi ngày (vào buổi sáng).

Losartan có thể dùng với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, đặc biệt là với thuốc lợi tiểu (như hydrochlorothiazide).

Tăng huyết áp đi kèm đái tháo đường typ 2 với protein niệu $\geq 0,5$ g/ngày

Liều khởi đầu là 50 mg một lần mỗi ngày. Liều có thể tăng lên đến 100mg một lần mỗi ngày dựa vào đáp ứng của bệnh nhân từ 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Losartan có thể dùng cùng với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác (như thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn calci, chẹn alpha, beta) cũng như với insulin và thuốc giảm đường huyết phổ biến khác (như sulphonylurea, glitazone và ức chế glucosidase).

Suy tim

Liều ban đầu của losartan trên bệnh nhân suy tim là 12,5 mg một lần mỗi ngày. Cần dò liều hàng tuần (như 12,5 mg hàng ngày, 25 mg hàng ngày, 50 mg hàng ngày, 100 mg hàng ngày đến liều tối đa 150 mg mỗi ngày) tùy vào dung nạp của bệnh nhân.

Giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân tăng huyết áp và phì đại tâm thất trái ghi nhận bằng ECG

Liều khởi đầu là 50 mg losartan mỗi ngày. Liều hydrochlorothiazide thấp nên được sử dụng cùng/hoặc liều losartan nên tăng lên 100 mg mỗi ngày dựa vào đáp ứng trên bệnh nhân.

Trường hợp đặc biệt

Sử dụng trên bệnh nhân giảm thể tích nội mạch

Bệnh nhân giảm thể tích nội mạch (như bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao), liều khởi đầu là 25 mg một lần mỗi ngày.

Sử dụng trên bệnh nhân suy thận và đang lọc máu

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân đang lọc máu.



Sử dụng trên bệnh nhân suy gan

Liều thấp hơn nên được cân nhắc ở bệnh nhân có tiền sử suy gan. Không có kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân suy gan nặng. Vì vậy, chống chỉ định dùng cho bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân nhi

6 tháng – ít hơn 6 tuổi

An toàn và hiệu quả trên trẻ em từ 6 tháng tuổi đến dưới 6 tuổi không được báo cáo. Hiện tại không có khuyến cáo sử dụng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

6 tuổi – 18 tuổi

Bệnh nhân có thể nuốt được viên thuốc, liều khuyến cáo là 25 mg một lần mỗi ngày đối với bệnh nhân >20 kg và <50 kg. (Ngoại trừ trường hợp liều có thể tăng tối đa lên đến 50 mg một lần mỗi ngày). Liều nên được điều chỉnh theo đáp ứng điều trị.

Bệnh nhân > 50 kg, liều khuyến cáo là 50 mg mỗi ngày. Ngoại trừ trường hợp liều được điều chỉnh lên tới tối đa là 100mg mỗi ngày. Liều trên 1,4 mg/kg (hay quá 100 mg) hàng ngày không được báo cáo ở bệnh nhân nhi.

Không khuyến cáo sử dụng losartan cho bệnh nhân dưới 6 tuổi, do thiếu dữ liệu nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này.

Không khuyến cáo dùng trên trẻ em có tốc độ lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m².

Không khuyến cáo dùng losartan trên trẻ em suy gan.

Sử dụng trên người già

Mặc dù cần cân nhắc dùng liều khởi đầu 25 mg cho bệnh nhân trên 75 tuổi, không cần thiết điều chỉnh liều trên bệnh nhân lớn tuổi.

Cách sử dụng

Nuốt cả viên nén losartan với một cốc nước.

Losartan có thể uống cùng hay không cùng thức ăn.

Đối với các liều dùng khác, xin tham khảo các chế phẩm khác có cùng hoạt chất losartan và hàm lượng khác.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với bất kì thành phần nào của thuốc.

Quý hai và ba của thai kỳ

Suy gan nặng

Losartan không sử dụng đồng thời với sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hay suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 m²).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn

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

Hạ huyết áp và mất cân bằng điện giải

Triệu chứng hạ huyết áp, đặc biệt là sau liều đầu tiên và sau khi tăng liều có thể xảy ra ở những bệnh nhân có thể tích và/hoặc natri cạn kiệt do liệu pháp lợi tiểu mạnh, chế độ ăn kiêng ít muối, tiêu chảy hay nôn mửa. Những triệu chứng này nên được điều trị trước khi sử dụng losartan, hoặc liều bắt đầu losartan thấp hơn. Điều này cũng áp dụng cho trẻ từ 6 – 18 tuổi.

Mất cân bằng điện giải

Mất cân bằng điện giải xảy ra phổ biến ở bệnh nhân suy thận, cùng hay không cùng đái tháo đường, cần được điều chỉnh. Trong báo cáo nghiên cứu lâm sàng tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường typ II có bệnh thận, tỉ lệ tăng kali máu cao hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng losartan so với giả dược. Vì vậy, nồng độ kali huyết tương cũng như độ thanh thải creatinin nên được kiểm soát chặt chẽ, đặc biệt là với bệnh nhân suy tim và độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút.

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

Suy gan

Dựa vào các dữ liệu dược động học đã chứng minh sự tăng nghiêm trọng nồng độ huyết tương của losartan ở bệnh nhân xơ gan, liều thấp hơn nên được cân nhắc cho bệnh nhân có tiền sử suy gan.

Không có kinh nghiệm điều trị bằng losartan với bệnh nhân suy gan nặng. Vì vậy losartan không được dùng với bệnh nhân suy gan nặng.

Losartan không được khuyến cáo dùng trên trẻ em suy gan.

Suy thận

Như kết quả của ức chế hệ thống renin- angiotensin, sự thay đổi chức năng thận bao gồm suy thận đã được báo cáo (đặc biệt, bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hệ thống renin-angiotensin-aldosteron như suy chức năng tim mạch nghiêm trọng hay tiền sử suy thận). Cũng như các thuốc tác dụng lên hệ renin-angiotensin-aldosteron khác, tăng ure máu và creatinin huyết thanh cũng được báo cáo với bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hay hẹp động mạch thận một bên, những thay đổi trong chức năng thận này có thể hồi phục khi ngưng sử dụng thuốc. Losartan nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên hay hai bên.

Sử dụng trên bệnh nhân nhi có suy giảm chức năng thận

Losartan không 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.

Chức năng thận nên được kiểm tra thường xuyên trong quá trình điều trị bằng losartan do nó có thể xấu đi. Điều này đặc biệt quan trọng khi losartan được sử dụng trên bệnh nhân có các yếu tố khác (sốt, mất nước) có khả năng gây suy thận.

Sử dụng đồng thời losartan với thuốc ức chế ACE có thể gây suy giảm chức năng thận. Do đó, không sử dụng đồng thời các thuốc này.

Ghép thận

Không có kinh nghiệm lâm sàng sử dụng cho bệnh nhân ghép thận

Cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân cường aldosteron nguyên phát có thể sẽ không đáp ứng điều trị với những thuốc mà cơ chế thông qua ức chế hệ thống renin-angiotensin. Vì vậy, sử dụng không khuyến cáo sử dụng losartan.

Bệnh mạch vành hay mạch máu não

Cũng như các thuốc điều trị tăng huyết áp, hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân thiếu máu do bệnh tim mạch và bệnh mạch máu não có thể gây nhồi máu cơ tim hay đột quỵ.

Suy tim

Bệnh nhân suy tim cùng hay không cùng suy thận, cũng như các thuốc có cơ chế hoạt động trên hệ renin-angiotensin khác, có nguy cơ hạ huyết áp động mạch nghiêm trọng và suy thận (thương cấp tính)

Không có kinh nghiệm điều trị đầy đủ bằng losartan trên bệnh nhân suy tim và đồng thời với suy thận nặng, bệnh nhân với suy tim nặng (NYHA nhóm IV) cũng như bệnh nhân suy tim và rối loạn tim đe dọa tính mạng. Vì vậy, losartan nên được sử dụng thận trọng với nhóm bệnh nhân này. Kết hợp losartan và thuốc chẹn beta nên được sử dụng thận trọng.

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

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

Tá được

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

Mang thai

Losartan không nên bắt đầu điều trị trong quá trình mang thai. Trừ khi tiếp tục sử dụng là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác mà có dữ liệu an toàn sử dụng cho phụ nữ có thai. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngưng sử dụng losartan ngay lập tức, nếu có thể, sử dụng liệu pháp thay thế khác.

Các cảnh báo và thận trọng khác

Báo cáo cho thuốc ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, losartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác được báo cáo hiệu quả kém trong việc hạ huyết áp ở người da đen hơn là các chủng tộc khác, có thể là do tỉ lệ renin thấp ở người da đen mắc tăng huyết áp.

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

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận



(bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren

Nếu điều trị phong tỏa kép là cần thiết, cần thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

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

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

Phụ nữ mang thai

Không khuyến cáo sử dụng losartan trên 3 tháng đầu thai kỳ. Sử dụng losartan là chống chỉ định cho phụ nữ mang thai 6 tháng cuối của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ về nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu thai kỳ ở phụ nữ mang thai chưa được kết luận, tuy nhiên nguy cơ tăng tỉ lệ nhỏ là không thể ngoại trừ. Trong khi đó không có dữ liệu dịch tễ trên nguy cơ ức chế thụ thể angiotensin II (AIIARs), nguy cơ tương tự có thể tồn tại cho nhóm thuốc này. Trừ khi sử dụng AIIARs là thực sự cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được thay đổi liệu pháp điều trị bằng thuốc hạ huyết áp khác mà có dữ liệu an toàn sử dụng cho phụ nữ có thai. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngưng sử dụng losartan ngay lập tức và nếu có thể, bắt đầu sử dụng các liệu pháp điều trị khác.

Phơi nhiễm với liệu pháp điều trị bằng AIIAR trong 6 tháng cuối của thai kỳ đã được biết là gây tăng nguy cơ gây độc cho cơ thể (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển hộp sọ) và nhiễm độc thai nhi (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu phơi nhiễm với losartan trong 6 tháng cuối của thai kỳ xảy ra, cần siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ phơi nhiễm với losartan, cần được theo dõi hạ huyết áp.

Phụ nữ cho con bú

Do không có thông tin sử dụng losartan trong quá trình cho con bú, losartan không được khuyến cáo sử dụng và nên sử dụng liệu pháp thay thế khác có dữ liệu an toàn sử dụng trong quá trình cho con bú, đặc biệt là khi nuôi trẻ sơ sinh và trẻ sơ sinh thiếu tháng.

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

Không có nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hay vận hành máy móc cần lưu ý chóng mặt hay buồn ngủ có thể xảy ra khi dùng thuốc điều trị tăng huyết áp, đặc biệt là khi bắt đầu sử dụng hay khi tăng liều.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác có thể gây tăng nguy cơ gây hạ huyết áp cho losartan. Sử dụng đồng thời với các dược chất khác gây tác dụng không mong muốn là hạ huyết áp (như thuốc trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, baclofen và amifostin) có thể tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Losartan chủ yếu được chuyển hóa bởi cytochrome P450 (CYP) 2C9 thành chất chuyển hóa acid carboxy có hoạt tính. Trong báo cáo nghiên cứu lâm sàng cho thấy fluconazol (ức chế CYP2C9) làm giảm phơi nhiễm chất chuyển hóa có hoạt tính xấp xỉ 50%. Đã có báo cáo sử dụng đồng thời losartan với rifampicin (cảm ứng enzym chuyển hóa) làm giảm 40% nồng độ chất chuyển hóa còn hoạt tính trong huyết tương. Liên quan về mặt lâm sàng là chưa được biết đến. Không có sự khác biệt về phơi nhiễm khi sử dụng đồng thời với fluvastatin (ức chế yếu CYP2C9).

Cũng như các thuốc chẹn angiotensin II khác hay tác dụng của nó, sử dụng đồng thời với các thuốc gây giữ kali (như lợi tiểu giữ kali: amilorid, triamteren, spironolacton) hay có thể tăng nồng độ kali (như heparin), bổ sung kali hay muối chứa kali có thể dẫn đến tăng nồng độ kali trong huyết thanh. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời những thuốc này.

Tăng nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithi với thuốc ức chế ACE. Rất hiếm trường hợp được báo cáo với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời lithi và losartan. Nếu sự kết hợp là cần thiết, cần theo dõi nồng độ huyết thanh lithi trong suốt quá trình dùng thuốc.

Khi thuốc đối kháng angiotensin II sử dụng đồng thời với các NSAIDs (như thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic ở liều chống viêm và thuốc NSAIDs không chọn lọc), giảm tác dụng điều trị tăng huyết áp có thể xảy ra. Sử dụng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II hay thuốc lợi tiểu và NSAIDs có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm xấu đi chức năng thận, bao gồm suy thận cấp tính, và tăng kali huyết thanh, đặc biệt là bệnh nhân có tiền sử chức năng thận kém. Cần thận trọng khi sử dụng kết

hợp, đặc biệt là ở người già. Bệnh nhân nên được bổ sung nước đầy đủ và cân nhắc về kiểm tra chức năng thận sau khi bắt đầu liệu pháp kết hợp và định kỳ sau đó.

Dữ liệu lâm sàng cho thấy phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu, và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân RAAS đơn lẻ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tần suất được sử dụng:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ và $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ và $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), không biết (không thể xác định dựa vào dữ liệu hiện tại).

Bảng 1: Tần suất tác dụng không mong muốn xác định từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi lưu hành

Tác dụng không mong muốn	Tần suất các tác dụng không mong muốn theo chỉ định				Khác
	Tăng huyết áp	Bệnh nhân tăng huyết áp có phi đại tâm thất trái	Suy tim mạn	Tăng huyết áp và đái tháo đường typ 2 và bệnh về thận	Sau khi lưu hành trên thị trường
Rối loạn máu và hệ bạch huyết					
Thiếu máu			phổ biến		Thường không biết
Giảm tiểu cầu					Thường không biết
Rối loạn hệ miễn dịch					
Phản ứng quá mẫn, sốc phản vệ, phù mạch* và viêm mạch**					hiếm gặp
Rối loạn tâm thần					
Trầm cảm					Thường không biết
Rối loạn hệ thần kinh trung ương					
Chóng mặt	phổ biến	phổ biến	phổ biến	phổ biến	
Mơ màng	ít gặp				
Đau đầu	ít gặp		ít gặp		
Rối loạn giấc ngủ	ít gặp				
Dị cảm			hiếm gặp		
Đau nửa đầu					Thường không biết
Loạn vị giác					thường không biết
Rối loạn thính giác và mê cung					
Hoa mắt	Phổ biến	phổ biến			
ù tai					Thường không biết
Rối loạn tim mạch					
Đánh trống ngực	ít gặp				



Đau thắt ngực	ít gặp				
Bất tỉnh			Hiếm gặp		
Rung tâm nhĩ			Hiếm gặp		
Tai biến mạch máu não			Hiếm gặp		
Rối loạn mạch máu					
Hạ huyết áp tư thế đứng	ít gặp		phổ biến	phổ biến	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất					
Khó thở			ít gặp		
Ho			ít gặp		Thường không biết
Rối loạn tiêu hóa					
Đau bụng	ít gặp				
Táo bón	ít gặp				
Tiêu chảy			ít gặp		thường không biết
Nôn			ít gặp		
Buồn nôn			ít gặp		
Rối loạn gan mật					
Viêm tụy					Thường không biết
Viêm gan					Hiếm gặp
Chức năng gan bất thường					Thường không biết
Rối loạn da và mô dưới da					
Mề đay			ít gặp		thường không biết
Ngứa			ít gặp		không biết
Phát ban	ít gặp		ít gặp		không biết
Nhạy cảm ánh sáng					Không biết
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết					
Đau cơ					Không biết
Đau khớp					không biết
Tiêu cơ vân					không biết
Rối loạn thận tiết niệu					
Giảm chức năng thận			phổ biến		
Suy thận			phổ biến		
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú					
Rối loạn cương dương/liệt dương					không biết
Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc					



Suy nhược	ít gặp	phổ biến	ít gặp	phổ biến	
Chán ăn	ít gặp	phổ biến	ít gặp	phổ biến	
Phù nề	ít gặp				
Mệt mỏi					không biết
Xét nghiệm					
Tăng kali máu	phổ biến		ít gặp†	phổ biến‡	
Tăng analin aminotransferase (ALT) §	hiếm gặp				
Tăng ure máu, creatinin huyết thanh, kali huyết thanh			phổ biến		
Hạ natri máu					không biết
Hạ đường máu				phổ biến	

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

**Bao gồm xuất huyết Henoch-Schonlein

|| Đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm nội mạch, ví dụ: bệnh nhân suy tim nặng hay đang được điều trị với liều lợi tiểu cao.

†Phổ biến trên bệnh nhân dùng 150 mg losartan thay vì 50 mg

‡Trong nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có bệnh thận, 9.9% bệnh nhân điều trị bằng losartan tăng kali máu >5,5 mmol/l và 3,4% bệnh nhân dùng giả được.

§ Thông thường hồi phục khi ngưng sử dụng thuốc.

Những tác dụng phụ sau đây xảy ra thường xuyên trên bệnh nhân sử dụng losartan hơn là dùng giả được (thường không biết): đau lưng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, triệu chứng giả cúm.

Rối loạn thận và tiết niệu

Như kết quả của cả thuốc ức chế hệ renin-angiotensin –aldosteron, thay đổi chức năng thận bao gồm suy thận đã được báo cáo trên bệnh nhân có nguy cơ, những thay đổi này có thể hồi phục khi ngưng sử dụng thuốc

Bệnh nhân nhi

Tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân nhi thường giống như ở người lớn. Dữ liệu sử dụng trên trẻ em khá hạn chế.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng nhiễm độc

Có giới hạn dữ liệu về sử dụng quá liều trên người. Biểu hiện thường gặp nhất là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Chậm nhịp tim có thể xảy ra khi kích thích giao cảm (thần kinh mê tẩu).

Điều trị

Nếu triệu chứng hạ huyết áp xảy ra, nên sử dụng các liệu pháp hỗ trợ.

Biện pháp dựa vào thời gian đã uống thuốc và loại và mức độ nặng của triệu chứng. Ưu tiên làm ổn định hệ tim mạch trước. Sau khi uống thuốc, dùng một liều đủ than hoạt tính. Sau đó, giám sát chặt chẽ thông số cần thiết, điều chỉnh các thông số nếu cần.

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

DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Đối kháng thụ thể angiotensin II, mã ATC: C09CA01

Losartan là thuốc tổng hợp có tác dụng đối kháng thụ thể angiotensin-II (typ AT1) dùng đường uống. Angiotensin II, một chất co mạch mạnh, hormon hoạt động chính trong hệ renin/angiotensin và là một



yếu tố quyết định quan trọng của sinh lý bệnh tăng huyết áp. Angiotensin II gắn với thụ thể AT1 được tìm thấy trong rất nhiều mô (như cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận, thận và tim) và gây ra các phản ứng sinh học quan trọng bao gồm co mạch và giải phóng aldosteron. Angiotensin II cũng gây kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn.

Losartan ức chế chọn lọc thụ thể AT1. *In vitro* và *In vivo* losartan và chất chuyển hóa acid carboxylic có hoạt tính E- 3174 ức chế toàn bộ các hoạt động liên quan đến angiotensin II.

Losartan không có tác dụng đồng vận hay ức chế các thụ thể hormon khác và các kênh ion quan trọng trong điều hòa tim mạch. Ngoài ra, losartan không ức chế ACE (kininase II), enzym phân hủy bradykinin. Do đó, losartan không có khả năng gây tác dụng phụ liên quan đến bradykinin trung gian.

Trong thời gian điều trị bằng losartan, loại bỏ các tác dụng tiêu cực của angiotensin II lên sự bài tiết renin có thể gây tăng các hoạt động của renin trong huyết tương (PRA). Tăng PRA có thể gây tăng angiotensin II trong huyết tương. Mặc dù có sự gia tăng này, tác dụng chống tăng huyết áp và ức chế nồng độ aldosteron huyết tương vẫn được duy trì. Sau khi ngưng sử dụng losartan, các giá trị PRA và angiotensin II giảm trong vòng 3 ngày về mức bình thường. Cả losartan và chất chuyển hóa chính của nó có ái lực mạnh với thụ thể AT1 hơn là với thụ thể AT2. Chất chuyển hóa của nó có tác dụng mạnh gấp 10 đến 20 lần so với losartan.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Sau khi uống, losartan được hấp thu mạnh và trải qua giai đoạn chuyển hóa đầu tiên, dưới dạng hoạt động là chất chuyển hóa acid carboxylic và các chất chuyển hóa không hoạt động khác. Sinh khả dụng toàn phần khoảng 33%. Nồng độ đỉnh của losartan và chất chuyển hóa hoạt động của nó đạt được sau 1 giờ và 3 đến 4 giờ.

Phân bố

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

Chuyển hóa sinh học

Khoảng 14% liều tiêm tĩnh mạch hay dùng đường uống của losartan được chuyển hóa thành chất chuyển hóa hoạt động của nó. Sau khi uống hay tiêm tĩnh mạch kali losartan có gắn C^{14} , dạng lưu hành trong huyết tương chủ yếu là losartan và chất chuyển hóa còn hoạt tính của nó. Losartan chuyển hóa thành chất chuyển hóa còn hoạt tính tối thiểu là khoảng 1% trong các nghiên cứu đơn lẻ.

Ngoài chất chuyển hóa còn hoạt tính, losartan cũng được chuyển hóa thành các chất khác không có hoạt tính.

Thải trừ

Độ thanh thải trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa còn hoạt tính của nó tương ứng là khoảng 600ml/phút và 50ml/phút. Độ thanh thải ở thận của losartan và chất chuyển hóa còn hoạt tính của nó tương ứng là khoảng 74ml/phút và 26ml/phút. Khi uống losartan, khoảng 4% liều uống được thải trừ dưới dạng không thay đổi qua nước tiểu, khoảng 6% liều được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa còn hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hóa còn hoạt tính của nó tuyến tính với liều uống kali losartan cho đến liều 200mg.

Sau khi uống, nồng độ trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa còn hoạt tính giảm theo hệ số mũ, thời gian bán thải tương ứng là khoảng 2 giờ và 6-9 giờ. Trong quá trình điều trị với liều 100mg một lần mỗi ngày, cả losartan và chất chuyển hóa còn hoạt tính của nó đều không tích lũy đáng kể trong huyết tương. Losartan và chất chuyển hóa đều thải trừ qua cả mật và tiết niệu. Sau khi uống/tiêm tĩnh mạch losartan có gắn C^{14} , 35%/43% chất có gắn phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 58%/50% trong phân.

Bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân lớn tuổi cao huyết áp, nồng độ trong huyết tương của losartan và chất chuyển hóa còn hoạt tính không khác đáng kể so với bệnh nhân tăng huyết áp trẻ tuổi.

ở bệnh nhân nữ, nồng độ losartan cao gấp tới 2 lần so với nam, trong khi nồng độ chất chuyển hóa còn hoạt tính lại không khác nhau giữa nam và nữ.

Bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình do rượu, nồng độ losartan và chất chuyển hóa còn hoạt tính trong huyết tương sau khi uống cao tương ứng 5 và 1,7 lần so với người tình nguyện trẻ tuổi.



Nồng độ trong huyết tương của losartan không thay đổi ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin trên 10ml/phút. So với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, bệnh nhân lọc máu có AUC cho losartan cao gấp 2 lần. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa còn hoạt tính của losartan không thay đổi trên bệnh nhân suy thận hay bệnh nhân đang lọc máu.

Cả losartan và chất chuyển hóa còn hoạt tính đều không bị loại bỏ bằng lọc máu.

Dược động học ở bệnh nhân nhi

Dược động học của losartan đã được nghiên cứu trên 50 bệnh nhi tăng huyết áp với độ tuổi > 1 tháng và < 16 tuổi với liều uống một lần mỗi ngày xấp xỉ khoảng 0,54 – 0,77 mg/kg (liều trung bình).

Kết quả cho thấy chất chuyển hóa còn hoạt tính được tìm thấy ở mọi nhóm tuổi. Các thông số dược động học của losartan sau khi uống là giống nhau ở các lứa tuổi trẻ em. Thông số dược động học của chất chuyển hóa khác nhau khá lớn ở các lứa tuổi. Nồng độ trên trẻ sơ sinh/ trẻ mới biết đi tương đối cao.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 4 vỉ x 7 viên

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30° C. Tránh ánh sáng và ẩm

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg.date), hạn dùng (Exp.date): Xin xem trên nhãn vỉ và hộp.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất



TORRENT PHARMACEUTICALS LTD.

Village: Bhud & Makhnu Majra, Tehsil- Baddi, 173205, Distt: Solan (H.P.), Ấn Độ

Ngày xem lại tờ hướng dẫn sử dụng: 20/06/2023

