



Rx

TROYSAR 50

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

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

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose (compressible frade), Sodium Starch Glycolate, Cross Carmellose sodium, Colloidal Silicon Dioxide, Talc, Magnesium Stearate, Ethyl Cellulose, Titanium Dioxide, Hydroxypropyl methyl Cellulose (E-15), Propylene Glycol.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim màu trắng, hình thuôn dài có vạch bẻ trên một mặt viên.

CHỈ ĐỊNH

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

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Tăng huyết áp

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

Losartan có thể được dùng với các thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt với thuốc lợi tiểu (ví dụ hydrochlorothiazide) (xem mục *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc* và mục *Đặc tính dược lực học*)

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

Liều khởi đầu thông thường là 50 mg x 1 lần/ ngày. Liều có thể tăng lên 100 mg mỗi ngày một lần dựa trên đáp ứng của huyết áp một tháng sau khi bắt đầu điều trị. Losartan có thể được sử dụng với các thuốc hạ huyết áp khác (ví dụ thuốc lợi tiểu, các thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn alpha- hoặc beta, và các thuốc hạ huyết áp tác động lên trung tâm) (xem mục *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc* và mục *Đặc tính dược lực học*) cũng như với insulin và các thuốc hạ đường huyết khác (như sulfonylureas, glitazone và các chất ức chế glucosidase).

Suy tim



Liều khởi đầu thông thường ở bệnh nhân suy tim là 12,5 mg x 1 lần/ngày. Thường phải điều chỉnh liều hàng tuần (tức là 12,5 mg mỗi ngày, 25 mg mỗi ngày, 50 mg mỗi ngày, 100 mg mỗi ngày, tối đa 150 mg một lần/ngày) tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân.

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

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

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Sử dụng ở bệnh nhân giảm thể tích nội mạch

Ở bệnh nhân giảm thể tích nội mạch (ví dụ những bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao), nên bắt đầu liều điều trị với 25 mg x 1 lần/ngày (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

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

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

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan

Nên xem xét dùng 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, losartan là chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (xem mục *Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Trẻ em

Trẻ từ 6 tháng đến dưới 6 tuổi

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

Trẻ từ 6 đến 18 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 20 đến 50 kg. (Trong một vài trường hợp ngoại lệ, liều có thể tăng lên tối đa là 50 mg mỗi ngày một lần). Liều dùng nên được điều chỉnh theo đáp ứng của huyết áp.

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

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

Khuyến cáo không sử dụng thuốc ở trẻ em có tốc độ lọc cầu thận (GFR) < 3 ml/phút/1,73 m², vì dữ liệu sử dụng thuốc cho những bệnh nhân này còn hạn chế.

Losartan cũng không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em bị suy gan (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Người già

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

Cách dùng

Viên thuốc Losartan nên được nuốt toàn bộ với một cốc nước.

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với losartan hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ mang thai ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).
- Suy gan nặng
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời losartan với các thuốc có chứa aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (tốc độ lọc cầu thận < 60 ml/ phút /1,73 m²) (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc và mục Đặc tính dược lực học*)

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) nên được theo dõi cẩn thận.

Hạ huyết áp và mất cân bằng dịch và điện giải

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

Mất cân bằng chất điện giải

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

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

Suy gan

Các dữ liệu dược động học cho thấy có sự tăng có ý nghĩa nồng độ losartan trong huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh xơ gan, nên dùng liều thấp hơn cho bệnh nhân có tiền sử suy gan. Chưa có kinh nghiệm điều trị losartan ở bệnh nhân suy gan nặng. Vì vậy không dùng losartan cho bệnh nhân suy gan nặng. Losartan không khuyến nghị dùng cho trẻ em bị suy gan.

Suy thận

Do hậu quả của ức chế hệ thống renin- angiotensin, thay đổi chức năng thận bao gồm suy thận đã được báo cáo (đặc biệt ở bệnh nhân mà chức năng thận phụ thuộc vào hệ renin-angiotensin- aldosterone như suy tim nặng hoặc đã có suy thận trước đây). Cũng như các thuốc tác động lên hệ renin- angiotensin- aldosterone, tăng ure trong máu và creatinine huyết thanh đã được báo cáo ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận; những thay đổi chức năng thận này có thể được hồi phục khi ngừng điều trị. Losartan nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận.

Sử dụng ở bệnh nhân nhi bị suy thận

Losartan không được khuyến nghị dùng cho trẻ em có tốc độ lọc cầu thận $< 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ bởi vì không có dữ liệu lâm sàng ở nhóm bệnh nhân này.

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

Dùng đồng thời losartan và thuốc ức chế ACE cho thấy làm suy giảm chức năng thận. Vì thế, không khuyến nghị dùng chung.

Bệnh nhân ghép thận

Không có kinh nghiệm dùng thuốc ở bệnh nhân ghép thận.

Tăng aldosteron nguyên phát

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

Bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não

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

Suy tim

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

Không có kinh nghiệm đầy đủ về điều trị bằng losartan ở bệnh nhân đồng thời bị suy tim và suy thận nặng, ở bệnh nhân suy tim nặng (độ IV theo NYHA) cũng như bệnh nhân suy tim và triệu chứng loạn nhịp tim đe dọa tính mạng. Vì vậy, losartan nên dùng với sự thận trọng trên



những nhóm bệnh nhân này. Nên thận trọng khi dùng kết hợp losartan với thuốc chẹn thụ thể beta.

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

Cũng như các thuốc giãn mạch khác, nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân hẹp động mạch chủ và van hai lá hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Phụ nữ có thai

Không nên bắt đầu dùng losartan trong thai kỳ. Trừ khi điều trị bằng losartan được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang thuốc điều trị hạ huyết áp thay thế đã được biết là an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi được xác định là mang thai, nên ngừng điều trị losartan ngay, và nếu cần thiết, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Các cảnh báo và thận trọng khác

Như đã thấy ở các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, losartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác dường như mang lại hiệu quả hạ huyết áp ở người da đen thấp hơn so với những người không phải là người da đen, có thể là do sự phổ biến cao hơn của trạng thái renin thấp trong người da đen tăng huyết áp.

Chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời các chất ức chế ACE, chất chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng nồng độ kali trong máu và làm giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính). Chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone do sử dụng kết hợp các chất ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo.

Nếu chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone được coi là hoàn toàn cần thiết, cần phải có sự giám sát chặt chẽ thường xuyên của chuyên gia về chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE và các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II ở những bệnh nhân đái tháo đường có bệnh thận.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không khuyến cáo sử dụng losartan trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

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

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

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

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

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

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

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 và vận hành máy móc phải nhớ rằng buồn ngủ và hoa mắt có thể xảy ra khi dùng thuốc trị tăng huyết áp, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc khi mới tăng liều.



TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc:

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

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

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

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

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

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

Tương kỵ:

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

- Trong một thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát ở hơn 3000 bệnh nhân tăng huyết áp trên 18 tuổi.
- Trong một thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát ở 177 bệnh nhân tăng huyết áp từ 6 đến 16 tuổi
- Trong một thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát trên > 9000 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 đến 80 tuổi có kèm phì đại tâm thất trái.
- Trong một thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát trên > 7700 bệnh nhân suy tim mãn tính.
- Trong một thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát trên > 1500 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 từ 31 tuổi trở lên có protein niệu.

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



Tần suất của các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây được các định bằng cách sử dụng quy ước sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$, to $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1,000$, to $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); rất hiếm gặp ($< 1/10,000$), tỷ lệ chưa xác định (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có)

Bảng 1. Tần suất của các tác dụng không mong muốn được xác định từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược và kinh nghiệm sau khi lưu hành trên thị trường

<i>Tác dụng không mong muốn</i>	<i>Tần suất của các tác dụng không mong muốn theo chỉ định</i>				<i>Khác</i>
	<i>Tăng huyết áp</i>	<i>Tăng huyết áp có kèm phù đại thất trái</i>	<i>Suy tim mạn tính</i>	<i>Tăng huyết áp có kèm đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận</i>	<i>Kinh nghiệm sau khi lưu hành trên thị trường</i>
Rối loạn máu và hệ bạch huyết					
Thiếu máu			Thường gặp		Tỷ lệ chưa xác định
Giảm tiểu cầu					Tỷ lệ chưa xác định
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					Tỷ lệ chưa xác định
Rối loạn hệ thần kinh					
Chóng mặt	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	
Ngủ gà	Ít gặp				
Đau đầu	Ít gặp		Ít gặp		
Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp				
Dị cảm			Hiếm gặp		
Đau nửa đầu					Tỷ lệ chưa xác định
Loạn vị giác					Tỷ lệ chưa xác định
Rối loạn tai và mê đạo					
Chóng mặt	Thường gặp	Thường gặp			
Ủ tai					Tỷ lệ chưa xác định
Rối loạn tim mạch					
Đánh trống ngực	Ít gặp				
Đau thắt ngực	Ít gặp				
Ngất			Hiếm gặp		
Rung nhĩ			Hiếm gặp		
Tai biến mạch máu não			Hiếm gặp		
Rối loạn mạch máu					
(ban xuất huyết thể đứng) hạ huyết áp (bao gồm ảnh	Ít gặp		Thường gặp	Thường gặp	



hường của các ban xuất huyết thể đứng liên quan đến liều lượng)					
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất					
Khó thở			Ít gặp		
Ho			Ít gặp		Tỷ lệ chưa xác định
Rối loạn tiêu hóa					
Đau bụng	Ít gặp				
Táo bón dai dẳng	Ít gặp				
Tiêu chảy			Thường gặp		Tỷ lệ chưa xác định
Buồn nôn			Thường gặp		
Nôn			Thường gặp		
Rối loạn gan mật					
Viêm tụy					Tỷ lệ chưa xác định
Viêm gan					Hiếm gặp
Chức năng gan bất thường					Tỷ lệ chưa xác định
Rối loạn da và mô dưới da					
Nổi mề đay			Ít gặp		Tỷ lệ chưa xác định
Ngứa			Ít gặp		Tỷ lệ chưa xác định
Phát ban	Ít gặp		Ít gặp		Tỷ lệ chưa xác định
Nhạy cảm với ánh sáng					Tỷ lệ chưa xác định
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết					
Đau cơ					Tỷ lệ chưa xác định
Đau khớp					Tỷ lệ chưa xác định
Tiêu cơ vân					Tỷ lệ chưa xác định
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 chức năng cương dương/liệt dương					Tỷ lệ chưa xác định
Rối loạn tổng quát và tại vị trí điều trị					
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					Tỷ lệ chưa xác định
Kết quả xét nghiệm					
Tăng kali trong	Thường gặp		Ít gặp*	Thường gặp*	



máu					
Tăng nồng độ men alanine aminotransferase (ALT) §	Hiếm gặp				
Tăng nồng độ urea trong máu, creatinine huyết thanh và kali huyết thanh			Thường gặp		
Hạ natri trong máu					Tỷ lệ chưa xác định
Hạ đường huyết				Thường gặp	

*Bao gồm sưng thanh quản, thanh môn, mặt, môi, họng và / hoặc lưỡi (gây nghẹn đường thở): ở một số bệnh nhân này, phù mạch đã được báo cáo trong liên quan đến việc trước đó đã sử dụng các thuốc khác, bao gồm thuốc ức chế ACE.

** Bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schönlein

|| Đặc biệt ở những bệnh nhân bị mất nước nội mạch, ví dụ: bệnh nhân suy tim nặng hoặc đang điều trị với thuốc lợi tiểu liều cao

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

‡ Trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 với bệnh thận, 9,9% bệnh nhân điều trị bằng viên nén losartan và 3,4% bệnh nhân điều trị bằng giả dược có tăng kali máu > 5,5 mmol/l.

§ Thường được phục hồi sau khi ngưng sử dụng

Các phản ứng phụ bổ sung sau xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng losartan so với giả dược (tần suất chưa xác định): đau lưng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu và các triệu chứng giống cúm.

Rối loạn thận và tiết niệu:

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

Trẻ em:

Các tác dụng không mong muốn gặp phải ở trẻ em dường như cũng tương tự như ở người lớn. Các dữ liệu về ảnh hưởng của losartan trên trẻ em còn rất hạn chế.

Báo cáo các phản ứng bất lợi bị nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng phụ nghi ngờ sau khi được cấp phép lưu hành của sản phẩm là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục đánh giá lợi ích và nguy cơ của thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều:

Dữ liệu liên quan đến quá liều với losartan ở người còn hạn chế. Biểu hiện phổ biến của quá liều là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Chứng nhịp tim chậm có thể xảy ra do kích thích dây phó giao cảm (dây thần kinh phế vị).

Cách xử trí:

Khi hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, cần có biện pháp điều trị hỗ trợ. Các biện pháp này phụ thuộc vào thời điểm uống thuốc và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Ổn định tim mạch cần được ưu tiên. Sau khi uống thuốc quá liều, cần dùng than hoạt tính. Sau đó, phải thực hiện giám sát chặt chẽ các thông số của sự sống. Điều chỉnh các thông số sinh tồn nếu cần.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đều không thể loại bỏ được bằng thẩm tách máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất đối kháng Angiotensin II

Mã ATC: C09CA01



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

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

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

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

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

Các nghiên cứu tăng huyết áp

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

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

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

Nghiên cứu LIFE

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

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

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

Chủng tộc



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

Nghiên cứu RENAAL

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

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

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

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

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

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

Nghiên cứu HEAAL

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

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

Kết quả cho thấy bệnh nhân điều trị bằng 150 mg losartan (828 trường hợp) làm giảm 10,1% nguy cơ xuất hiện chỉ tiêu chính kết hợp ($p = 0,027$ với khoảng tin cậy 95% 0,28 - 0,99) so với điều trị bằng 50 mg losartan (889 trường hợp). Điều này chủ yếu là do giảm tỷ lệ nhập viện vì suy tim. Điều trị bằng 150 mg losartan làm giảm 13,5% nguy cơ nhập viện do suy tim ($p = 0,025$ với khoảng tin cậy 95% 0,76 - 0,98) so với điều trị bằng 50 mg losartan. Tỷ lệ của tất cả các nguyên nhân tử vong là không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị. Các ảnh hưởng như suy thận, hạ huyết áp và tăng kali máu thường gặp ở nhóm điều trị bằng 150 mg so với nhóm điều trị bằng 50 mg, nhưng những tác dụng ngoại ý này không làm giảm đáng kể việc ngưng điều trị ở nhóm dùng 150 mg.



Các nghiên cứu ELITE I và ELITE II

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

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

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

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

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

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

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

ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch não, hoặc bệnh đái tháo đường tuýp 2 cùng với tổn thương cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận tiểu đường. Những nghiên cứu này cho thấy không có hiệu quả đáng kể trên kết quả và tử vong do bệnh thận và /hoặc bệnh tim mạch, trong khi nguy cơ tăng kali trong máu, suy thận cấp tính và /hoặc hạ huyết áp so với sử dụng liệu pháp đơn lẻ đã được quan sát thấy. Với các đặc tính được động học tương tự, những kết quả này cũng có liên quan đến các chất ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II khác.

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

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

Trẻ em

Trẻ em tăng huyết áp

Tác dụng hạ huyết áp của losartan được xác định trong một nghiên cứu lâm sàng trên 177 bệnh nhi tăng huyết áp từ 6 đến 16 tuổi với trọng lượng cơ thể > 20 kg và độ lọc cầu thận > 30 ml/phút/1,73 m². Những bệnh nhân có cân nặng từ 20 đến 50 kg được điều trị với 2,5; 25 hoặc 50 mg losartan mỗi ngày và những bệnh nhân có cân nặng > 50kg được điều trị với 5, 50 hoặc 100 mg losartan mỗi ngày. Vào cuối tuần thứ 3, dùng losartan một lần mỗi ngày và tiến hành cách liều theo mức hạ huyết áp.



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

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

Ảnh hưởng lâu dài của losartan đối với sự sinh trưởng, dậy thì và sự phát triển chung của trẻ vẫn chưa được nghiên cứu.

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

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

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

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

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



tăng huyết áp (n = 49) losartan ảnh hưởng đến protein niệu và độ lọc cầu thận mạnh hơn so với những người bình thường (protein niệu -40% (độ tin cậy 95% -64,8; -12,4) so với -39,5% (độ tin cậy 95% -62,5; -2,2)) và độ lọc cầu thận (18,9 (độ tin cậy 95% 5.2, 32.5) so với -13.4 (độ tin cậy 95% -27.3, 0.6)) ml / phút / 1,73m²)).

Trong một nghiên cứu nhãn mờ, thử nghiệm lâm sàng khoảng liều lượng được tiến hành để nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của losartan ở bệnh nhi từ 6 tháng tuổi đến 6 tuổi bị tăng huyết áp. Tổng số 101 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm khác nhau để sử dụng một trong ba liều khởi đầu của losartan: liều thấp 0,1 mg/kg/ngày (N = 33), liều trung bình 0,3 mg/kg/ ngày (N = 34), hoặc liều cao 0,7 mg/kg/ngày (N = 34). Trong đó, 27 trẻ sơ sinh được xác định là trẻ từ 6 tháng đến 23 tháng tuổi.

Thuốc nghiên cứu được điều chỉnh liều ở các tuần 3, 6, và 9 đối với bệnh nhân không đạt được huyết áp mục tiêu mà chưa dùng đến liều losartan tối đa (1,4 mg/kg/ngày, không quá 100 mg/ngày)

Trong số 99 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc nghiên cứu, 90 (90,9%) bệnh nhân tiếp tục nghiên cứu mở rộng với các lần khám trong 3 tháng tiếp theo. Thời gian điều trị trung bình là 264 ngày.

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

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

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

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

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

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

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

Khi uống losartan, khoảng 4% liều dùng được thải trừ ở dạng không biến đổi trong nước tiểu, và khoảng 6% liều dùng được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính tỷ lệ thuận với liều uống của losartan lên đến liều 200 mg.

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Dược động học ở trẻ em:

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

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

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

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD.

C-1, Sara Industrial Estate, Selaqui, Dehradun - 248197, Uttarakhand, Ấn Độ.