https://nhathuocngocanh.com/

215/97

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 08/06/17

MERCK SHARP & DOHME (ASIA) LTD HONG KONG
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HÀ NỘI

MSD

COZAAR® 100 mg
(losartan potassium 100 mg)
Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets

Số lô SX/Lot
HD/Exp
NSX/Mfg.

For Position Only

Thuốc bán theo đơn

COZAAR® 100 mg
(losartan potassium 100 mg)

Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets
For Oral Use

COZAAR® 100 mg
(losartan potassium 100 mg)
Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets

MSD

Each film-coated tablet contains 100 mg losartan potassium.

For Indications, Contraindications, Dosage and Administration, and other information: see package insert.

Do not store above 30°C (86°F). Store in the original package. Protect from light.

Keep out of reach of children

Sản xuất bởi/Manufactured by:
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23 3JU, United Kingdom (Anh)

SĐK/REG.: XX-XXXX-XX

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Mỗi viên nén bao phim chứa 100 mg losartan potassium.

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Chỉ định, Chống chỉ định, Cách dùng, và các thông tin khác: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Bảo quản dưới 30°C (86°F). Bảo quản trong bao bì gốc. Tránh ánh sáng.

DNNK:

COZAAR® 100 mg
(losartan potassium 100 mg)
Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets
MSD
For Position Only

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

BS 1 08.05 17

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

MK0954-VNM-2017-014393

S-WPC-MK0954-T-092013

MERCK SHARP & DOHME (ASIA) LTD HONG KONG
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HÀ NỘI

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Viên nén bao phim

COZAAR®

(Losartan kali)

NHÓM THUỐC

COZAAR® (losartan kali), chất đầu tiên của một nhóm thuốc mới dùng cho điều trị tăng huyết áp, là chất đối kháng thụ thể angiotensin II týp AT_1. COZAAR cũng làm giảm nguy cơ phối hợp về tử vong do bệnh lý tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim trên các bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái và bảo vệ thận cho người bệnh đái tháo đường týp 2 có protein niệu.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén COZAAR 12,5 mg
Viên nén bao phim màu xanh dương, hình bầu dục, có đánh dấu số 11 trên một mặt và mặt kia trơn.

Viên nén COZAAR 50 mg
Viên nén bao phim màu trắng, hình bầu dục, có đánh dấu số 952 trên một mặt và mặt kia có vạch.

Đường vạch không dùng để bẻ viên nén.

Viên nén COZAAR 100 mg
Viên nén bao phim màu trắng, hình giọt nước, có đánh dấu số 960 trên một mặt và mặt kia trơn.

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén COZAAR 12,5 mg, COZAAR 50 mg, COZAAR 100 mg dùng đường uống chứa hoạt chất tương ứng 12,5 mg, 50 mg, 100 mg losartan kali.

Ngoài ra, mỗi viên nén còn chứa các tá dược sau: Cellulose vi tinh thể, Lactose ngậm nước, Hồ tinh bột, Magnesi Stearat, Hydroxypropyl Cellulose, Hydroxypropyl Methylcellulose, Dioxid titan/ E171, Sáp Carnauba.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

COZAAR được chỉ định để điều trị tăng huyết áp.

https://nhathuocngocanh.com/

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

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

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

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

Suy tim

Điều trị suy tim mạn cho bệnh nhân người lớn có chống chỉ định hoặc không phù hợp với thuốc ức chế men chuyển, *đặc biệt là bị ho*. Những bệnh nhân suy tim đang điều trị ổn định với thuốc ức chế men chuyển không nên chuyển sang dùng losartan. Các bệnh nhân suy tim này có phân suất tống máu ≤ 40% và ổn định về mặt lâm sàng, đang theo một phác đồ điều trị suy tim mạn.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Có thể uống COZAAR lúc đói hoặc lúc no.

Có thể uống COZAAR cùng với các thuốc trị tăng huyết áp khác.

Tăng huyết áp

Liều khởi đầu và duy trì đối với phần lớn người bệnh là 50 mg, uống mỗi ngày một lần. Tác dụng tối đa điều trị tăng huyết áp đạt được 3-6 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng liều lên tới 100 mg, ngày một lần có thể có ích cho một số người bệnh.

Với người bệnh giảm thể tích tuần hoàn (ví dụ: người điều trị thuốc lợi tiểu liều cao), nên xem xét dùng liều khởi đầu là 25 mg, ngày một lần (xem THẬN TRỌNG).

Không cần phải điều chỉnh liều khởi đầu cho người bệnh cao tuổi hoặc người bệnh suy thận kể cả người đang phải thẩm phân máu. Cần xem xét dùng liều thấp hơn cho người bệnh có tiền sử suy gan (xem THẬN TRỌNG).

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

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

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

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

Suy tim mạn

https://nhathuocngocanh.com/

Liều COZAAR khởi đầu thông thường cho bệnh nhân suy tim là 12,5 mg một lần mỗi ngày. Liều này nên được điều chỉnh từ từ qua mỗi tuần (ví dụ 12,5 mg mỗi ngày, 25 mg mỗi ngày, 50 mg mỗi ngày, 100 mg mỗi ngày, đến liều tối đa là 150 mg một lần uống mỗi ngày tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần Thành phần.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (xem phần THẬN TRỌNG).
- Suy gan nặng.
- Chống chỉ định dùng đồng thời losartan với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tốc độ lọc của cầu thận (GFR) < 60 ml/phút/1,73 m^2) (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

THẬN TRỌNG

Quá mẫn

Phù mạch. Bệnh nhân có tiền sử phù mạch (sưng mặt, môi, họng và/hoặc lưỡi) cần được theo dõi chặt chẽ (xem phần TÁC DỤNG NGOẠI Ý).

Hạ huyết áp và mất cân bằng điện giải/dịch

Hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt là sau liều đầu tiên và sau khi tăng liều, có thể xảy ra ở những bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc mất natri do điều trị lợi tiểu mạnh, hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy hoặc nôn. Cần điều chỉnh những tình trạng này trước khi dùng losartan, hoặc nên dùng liều khởi đầu thấp hơn (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG). Điều này cũng áp dụng đối với trẻ em từ 6-18 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 nên được giải quyết. Trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành ở những bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bị bệnh thận, tỷ lệ tăng kali máu cao hơn ở nhóm được điều trị bằng losartan so với nhóm dùng giả dược (xem phần TÁC DỤNG NGOẠI Ý). Do đó, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ của kali trong huyết tương cũng như trị số độ thanh thải creatinin, đặc biệt là những bệnh nhân suy tim và có độ thanh thải creatinin từ 30-50 ml/phút.

Không khuyến cáo dùng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali và chất thay thế muối có chứa kali với losartan (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Suy gan

Dựa trên dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ losartan trong huyết tương tăng đáng kể ở bệnh nhân xơ gan, nên xem xét dùng liều thấp hơn đối với bệnh nhân có tiền sử suy gan. Không có kinh nghiệm điều trị với losartan ở bệnh nhân suy gan nặng. Do đó không được dùng losartan ở bệnh nhân suy gan nặng (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

https://nhathuocngocanh.com/

Không khuyến cáo dùng losartan ở trẻ em suy gan (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Suy thận

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

Sử dụng ở bệnh nhân trẻ em suy thận

Không khuyến cáo dùng losartan ở trẻ em có tốc độ lọc của cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m^2 vì không có dữ liệu (xem phần Liều LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

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

Dùng đồng thời losartan và thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) đã cho thấy làm giảm chức năng thận. Do đó không khuyến cáo dùng đồng thời (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Ghép thận

Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân ghép thận gần đây.

Cường aldosteron tiên phát

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

Bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não

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

Suy tim

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

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

https://nhathuocngocanh.com/

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

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

Tá dược

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

Cảnh báo và thận trọng khác

Như đã quan sát đối với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, losartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác dường như ít hiệu quả trong việc làm giảm huyết áp ở người da đen so với không phải người da đen, có thể do tỷ lệ cao hơn về tình trạng renin thấp ở dân số người da đen tăng huyết áp.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng là việc dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Nếu liệu pháp ức chế kép được xem là tuyệt đối cần thiết, điều này chỉ nên xảy ra dưới sự giám sát của chuyên gia và chịu sự theo dõi chặt chẽ thường xuyên về chức năng thận, chất điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

SỬ DỤNG TRONG THAI KỲ

Các thuốc tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin có thể gây ra tổn thương và chết thai đang phát triển. Khi phát hiện có thai, phải ngừng COZAAR càng sớm càng tốt.

Mặc dù chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng COZAAR cho phụ nữ mang thai, các nghiên cứu với losartan kali đã cho thấy tổn thương ở thai nhi, trẻ sơ sinh, và tử vong, cơ chế của ảnh hưởng này được cho là do đặc tính dược lý trung gian qua tác dụng trên hệ renin-angiotensin. Ở người, việc tưới máu thận của thai nhi phụ thuộc vào sự phát triển của hệ renin-angiotensin, bắt đầu vào ba tháng giữa của thai kỳ, do đó, nguy cơ đối với thai nhi tăng lên nếu sử dụng COZAAR trong ba tháng giữa hoặc ba tháng cuối của thai kỳ.

Việc sử dụng các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai, làm tăng bệnh tật và tử vong ở thai và trẻ sơ sinh. Kết quả thiểu ối có thể liên quan với giảm sản phổi và biến dạng bộ xương ở thai. Các tác dụng phụ có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh bao gồm giảm sản xương sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện có thai, phải ngừng COZAAR càng sớm càng tốt.

Những kết quả có hại trên thường liên quan với việc sử dụng những thuốc này trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học khảo sát các bất thường

https://nhathuocngocanh.com/

ở thai sau khi phơi nhiễm thuốc chống tăng huyết áp sử dụng trong ba tháng đầu của thai kỳ đã không phân biệt các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin với các thuốc chống tăng huyết áp khác. Việc xử trí thích hợp tăng huyết áp ở người mẹ trong khi mang thai là điều quan trọng để tối ưu hóa kết quả cho cả mẹ và thai.

Trong trường hợp đặc biệt khi không có phương pháp điều trị thay thế nào thích hợp cho việc trị liệu bằng thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin đối với một bệnh nhân riêng biệt, phải báo cho người mẹ biết về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai. Cần thực hiện kiểm tra siêu âm hàng loạt để đánh giá môi trường trong màng ối. Ngừng dùng COZAAR nếu quan sát thấy thiểu ối trừ khi thuốc này được xem là thuốc cứu mạng sống cho người mẹ. Xét nghiệm thai có thể thích hợp, dựa trên tuần tuổi thai. Tuy nhiên bác sĩ và bệnh nhân nên biết rằng thiểu ối có thể không biểu lộ cho đến sau khi thai đã bị tổn thương kéo dài không thể hồi phục. Cần theo dõi chặt chẽ những trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm COZAAR trong tử cung về các biểu hiện hạ huyết áp, thiểu niệu và tăng kali huyết.

PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Chưa rõ liệu losartan được tiết vào sữa người mẹ hay không. Do nhiều thuốc được tiết vào sữa người mẹ và do tiềm năng xuất hiện các tác dụng ngoại ý cho trẻ bú mẹ, nên quyết định hoặc ngừng thuốc hoặc ngừng cho con bú, cân nhắc đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

SỬ DỤNG CHO TRẺ EM

Trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm COZAAR trong tử cung:

Nếu thiểu niệu hoặc hạ huyết áp xảy ra, chú ý trực tiếp vào việc hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận. Có thể cần phải truyền thay máu hoặc thẩm phân như một biện pháp để làm đảo ngược tình trạng hạ huyết áp và/hoặc thay cho chức năng thận bị rối loạn.

Tác động hạ huyết áp của COZAAR ở bệnh nhi từ >1 tháng tuổi đến 16 tuổi bị tăng huyết áp đã được chứng minh. Sử dụng COZAAR ở những nhóm tuổi này đã được củng cố bởi các bằng chứng từ các nghiên cứu có đối chứng tốt và thích hợp trên bệnh nhi và người lớn dùng COZAAR cũng như bởi các y văn về sử dụng thuốc ở bệnh nhi.

Các đặc tính dược động của losartan đã được nghiên cứu trên 50 bệnh nhi từ >1 tháng đến <16 tuổi bị tăng huyết áp dùng thuốc mỗi ngày một lần với liều từ 0,54 – 0,77 mg/kg (liều trung bình). Chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan được tìm thấy ở tất cả các nhóm tuổi. Các đặc tính dược động của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính nhìn chung tương tự nhau ở các nhóm tuổi được nghiên cứu và phù hợp với các dữ liệu dược động học của thuốc ở người lớn.

Trong một nghiên cứu lâm sàng bao gồm 177 bệnh nhi từ 6 đến 16 tuổi bị tăng huyết áp, những bệnh nhi cân nặng từ ≥ 20 kg đến < 50 kg dùng losartan hàng ngày với liều 2,5 mg, 25 mg hoặc 50 mg, và những bệnh nhi nặng ≥ 50 kg dùng 5 mg, 50 mg hoặc 100 mg losartan mỗi ngày. Sử dụng losartan ngày một lần làm giảm huyết áp thời điểm đáy theo liều dùng. Đáp ứng theo liều của losartan được ghi nhận ở tất cả các phân nhóm (ví dụ: tuổi, các giai đoạn dậy thì theo thang độ Tanner, giới tính, chủng tộc). Tuy nhiên, liều thấp nhất được nghiên cứu là 2,5 mg và 5 mg, tương ứng với liều trung bình hàng ngày 0,07 mg/kg, dường như không đem lại hiệu quả hạ huyết áp ổn định. Trong nghiên cứu này, COZAAR được dung nạp tốt.

Với những bệnh nhi có thể nuốt được viên thuốc, liều được khuyến cáo là 25 mg 1 lần/ngày ở những bệnh nhân nặng ≥ 20 kg đến < 50 kg. Có thể tăng liều đến tối đa là 50 mg ngày 1 lần. Ở những bệnh nhân > 50 kg, liều khởi đầu là 50 mg, ngày 1 lần. Có thể tăng liều đến tối đa 100 mg, ngày 1 lần.

Trên các bệnh nhi có tình trạng giảm thể tích tuần hoàn, cần điều chỉnh tình trạng này trước khi dùng COZAAR.

https://nhathuocngocanh.com/

Những phản ứng có hại xảy ra ở bệnh nhi khi sử dụng thuốc cũng tương tự như những phản ứng đã quan sát thấy ở người lớn.

Không khuyến cáo sử dụng COZAAR ở những bệnh nhi có độ lọc cầu thận < 30 mL/phút/1,73 m^2, ở những bệnh nhi bị suy gan, hoặc ở trẻ sơ sinh vì chưa có dữ liệu.

SỬ DỤNG CHO NGƯỜI CAO TUỔI

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác biệt về mặt hiệu quả và an toàn của losartan liên quan đến tuổi tác.

CHỦNG TỘC

Dựa trên Nghiên cứu đánh giá hiệu quả giảm huyết áp khi can thiệp bằng losartan (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension – LIFE), lợi ích làm giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch trên người bệnh dùng COZAAR so sánh với nhóm dùng atenolol không thể áp dụng cho nhóm người bệnh da đen bị tăng huyết áp và phì đại thất trái mặc dầu hiệu quả hạ áp trên cả hai nhóm người bệnh da đen này đều như nhau. Đối với quần thể chung của nghiên cứu LIFE (n=9.193), COZAAR làm giảm 13,0% nguy cơ (p=0,021) so với sử dụng atenolol đối với tiêu chí chính phối hợp các biến cố tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Trong nghiên cứu này, COZAAR giảm được nguy cơ mắc và tử vong do tim mạch so với sử dụng atenolol cho người bệnh không thuộc nhóm chủng tộc da đen, bị tăng huyết áp có phì đại thất trái (n=8.660), được đánh giá bằng tiêu chí chính phối hợp các biến cố tử vong do tim mạch, đột quỵ, nhồi máu cơ tim (p=0,003). Tuy nhiên trong nghiên cứu này, người bệnh da đen được điều trị bằng atenolol lại ít có nguy cơ gặp các biến cố phối hợp hơn nhóm người bệnh da đen dùng COZAAR (p=0,03). Trong phân nhóm người bệnh da đen (n=533, chiếm 6% lượng người bệnh trong nghiên cứu LIFE), đã có 29 trường hợp trong 263 người bệnh dùng atenolol gặp nhóm biến cố này (11%; 25,9 cho mỗi 1.000 người bệnh-năm) và 46 trường hợp trong số 270 người bệnh dùng COZAAR (17%; 41,8 cho mỗi 1.000 người bệnh-năm).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các thuốc trị tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của losartan. Dùng đồng thời với các chất khác mà có thể gây hạ huyết áp như một phản ứng bất lợi (như thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, baclofen and amifostin) có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Losartan chủ yếu được chuyển hóa bởi cytochrom P450 (CYP) 2C9 thành chất chuyển hóa acid carboxy có hoạt tính. Trong một thử nghiệm lâm sàng, đã thấy fluconazol (thuốc ức chế CYP2C9) làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 50%. Điều đã được tìm thấy là điều trị đồng thời losartan với rifampicin (thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hóa) đem lại sự giảm 40% nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này. Không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ với việc điều trị đồng thời với fluvastatin (thuốc ức chế yếu CYP2C9).

Cũng như với các thuốc khác chẹn angiotensin II hoặc các tác dụng của nó, việc dùng đồng thời với các thuốc khác giữ kali (ví dụ thuốc lợi tiểu giữ kali: amilorid, triamteren, spironolacton) hoặc có thể làm tăng nồng độ kali (ví dụ heparin), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Không nên dùng thuốc đồng thời.

Tăng có hồi phục về nồng độ lithium huyết thanh và độc tính đã được báo cáo trong khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển. Các trường hợp rất hiếm gặp cũng đã được

https://nhathuocngocanh.com/

báo cáo với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Việc dùng đồng thời lithium và losartan cần được thực hiện thận trọng. Nếu sự kết hợp này chứng tỏ là cần thiết, khuyến cáo theo dõi nồng độ lithium huyết thanh trong khi dùng đồng thời.

Khi dùng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II với thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (tức là thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic ở liều chống viêm và thuốc chống viêm không steroid không chọn lọc), sự giảm tác dụng hạ huyết áp có thể xảy ra. Dùng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II hoặc thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid có thể dẫn đến tăng nguy cơ xấu đi chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp có thể gặp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt là ở những bệnh nhân có chức năng thận kém từ trước. Cẩn thận trọng khi dùng sự kết hợp này, đặc biệt là ở người cao tuổi. Nên bù nước đầy đủ cho bệnh nhân và nên xem xét theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) qua việc dùng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan với tần suất cao hơn về các phản ứng bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với dùng một thuốc tác dụng lên renin-angiotensin-aldosteron đơn độc (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH, THẬN TRỌNG và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Trong những thử nghiệm lâm sàng về tăng huyết áp có đối chứng, nhìn chung COZAAR được dung nạp tốt. Các tác dụng ngoại ý về bản chất thường nhẹ và thoáng qua, không cần phải ngừng thuốc. Tỷ lệ chung các tác dụng ngoại ý của COZAAR có thể so sánh tương đương với placebo.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về tăng huyết áp vô căn, ở một số người bệnh điều trị bằng COZAAR, chóng mặt là tác dụng ngoại ý duy nhất liên quan đến thuốc được báo cáo với tỷ lệ ≥ 1%, cao hơn so với placebo. Ngoài ra, các tác dụng hạ huyết áp tư thế đứng liên quan đến liều lượng chỉ thấy ≤ 1% số người bệnh. Hiếm gặp ban đỏ, tuy nhiên tỷ lệ gặp trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng lại thấy thấp hơn cả ở placebo.

Trong những thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng về tăng huyết áp vô căn, các tác dụng ngoại ý sau đây được báo cáo với COZAAR, xảy ra ở ≥ 1% người bệnh, bất kể liên quan đến thuốc hay không.

	COZAAR (n = 2.085)	Placebo (n = 535)
Toàn thân		
Đau bụng	1,7	1,7
Suy nhược/mệt mỏi	3,8	3,9
Đau ngực	1,1	2,6
Phù/sưng	1,7	1,9
Tim mạch		
Đánh trống ngực	1,0	0,4
Nhịp tim nhanh	1,0	1,7

https://nhathuocngocanh.com/

	COZAAR (n = 2.085)	Placebo (n = 535)
Tiêu hóa		
Tiêu chảy	1,9	1,9
Khó tiêu	1,1	1,5
Buồn nôn	1,8	2,8
Cơ xương		
Đau lưng	1,6	1,1
Chuột rút (vọp bẻ)	1,0	1,1
Thần kinh/Tâm thần		
Chóng mặt	4,1	2,4
Nhức đầu	14,1	17,2
Mất ngủ	1,1	0,7
Hô hấp		
Ho	3,1	2,6
Sung huyết mũi	1,3	1,1
Viêm họng	1,5	2,6
Chứng rối loạn xoang	1,0	1,3
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	6,5	5,6

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên người bệnh tăng huyết áp có phì đại thất trái, nhìn chung COZAAR được dung nạp tốt. Những tác dụng ngoại ý liên quan đến thuốc hay gặp nhất là choáng váng, suy nhược/mệt mỏi và chóng mặt.

Trong nghiên cứu LIFE, trong số người bệnh không bị đái tháo đường trước lúc nghiên cứu, tỷ lệ đái tháo đường mới mắc ở nhóm dùng COZAAR thấp hơn nhóm dùng atenolol (tương ứng là 242 so với 320 người bệnh, p<0,001). Do không có nhóm dùng placebo trong nghiên cứu này nên không rõ đây là tác dụng có lợi của COZAAR hay là tác dụng có hại của atenolol.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người bệnh đái tháo đường týp 2 có protein niệu, nói chung COZAAR được dung nạp tốt. Các tác dụng ngoại ý có liên quan đến thuốc hay gặp nhất là suy nhược/mệt mỏi, choáng váng, hạ huyết áp và tăng kali máu (xem THẬN TRỌNG, Hạ huyết áp và Mất cân bằng nước/điện giải).

COZAAR nói chung được dung nạp tốt qua các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân suy tim. Kinh nghiệm ngoại ý quan sát được là những tác dụng đặc thù đã biết trước trong nhóm bệnh nhân này. Các tác dụng phụ liên quan thuốc thường gặp nhất là chóng mặt và hạ huyết áp.

Trong nghiên cứu HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) (xem phần các nghiên cứu lâm sàng, HEAAL) các tác dụng ngoại ý quan trọng trên lâm sàng có liên quan thuốc gặp nhiều hơn trên các bệnh nhân sử dụng COZAAR 150 mg so với COZAAR 50 mg, bao gồm tăng kali máu, suy thận, hạ huyết áp, tăng creatinin máu và tăng urê máu. Các tác dụng ngoại ý này không làm tăng có ý nghĩa tỉ lệ ngưng thuốc ở các bệnh nhân đang điều trị với COZAAR 50 mg.

https://nhathuocngocanh.com/

Có thêm những tác dụng ngoại ý sau đây được báo cáo sau khi thuốc được đưa ra thị trường:

Quá mẫn: các phản ứng phản vệ, phù mạch, kể cả phù thanh quản và thanh môn gây tắc đường thở và/hoặc phù mặt, môi, họng và/hoặc lưỡi đã được báo cáo ở một số hiếm người bệnh dùng losartan, vài người trong số người bệnh này trước đó đã từng bị phù mạch khi dùng các thuốc khác bao gồm các chất ức chế men chuyển. Viêm mạch máu, kể cả ban Henoch- Schoenlein, đã được báo cáo, tuy hiếm gặp.

Tiêu hóa: Viêm gan (hiếm gặp), chức năng gan bất thường, nôn.

Rối loạn toàn thân hoặc tại nơi dùng thuốc: khó chịu.

Huyết học: thiếu máu, giảm tiểu cầu (hiếm gặp).

Cơ xương: đau cơ, đau khớp.

Hệ thống thần kinh/tâm thần: đau nửa đầu (Migraine), loạn vị giác.

Rối loạn cơ quan sinh sản và ngực: rối loạn cương dương/bất lực.

Hô hấp: ho.

Da: mày đay, ngứa, đỏ da toàn thân, nhạy cảm với ánh sáng.

BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NẾU GẶP BẤT KỲ TRIỆU CHỨNG NÀO KỂ TRÊN HOẶC CÁC BẤT THƯỜNG KHÁC.

Các xét nghiệm cận lâm sàng

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về tăng huyết áp vô căn, các biến đổi có ý nghĩa quan trọng về lâm sàng của các thông số xét nghiệm hiếm khi liên quan đến việc sử dụng COZAAR. Trong các thử nghiệm lâm sàng về tăng huyết áp, tăng kali máu (kali huyết thanh > 5,5 mEq/L) gặp ở 1,5% người bệnh. Trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên người bệnh đái tháo đường týp 2 có protein niệu đã gặp tăng kali máu trong 9,9% người bệnh dùng COZAAR và 3,4% người bệnh dùng placebo (xem THẬN TRỌNG, Ha huyết áp và Mất cân bằng nước/điện giải). Hiếm gặp trường hợp tăng ALT và thường hồi phục khi ngừng thuốc.

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Losartan là chất đối kháng thụ thể angiotensin II (týp AT_1), dùng đường uống. Angiotensin II gắn vào thụ thể AT_1 ở nhiều loại mô (ví dụ, cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận, thận, tim) và tạo ra các tác dụng sinh học quan trọng, bao gồm co mạch và tiết aldosterone. Angiotensin II cũng kích thích sự tăng sinh tế bào cơ trơn. Các thử nghiệm sinh học về sự gắn kết và dược lý học đã cho thấy losartan gắn có chọn lọc vào thụ thể AT_1. Qua kết quả *in vitro* và *in vivo*, cả losartan và các chất chuyển hoá acid carboxylic có hoạt tính dược lý học (E-3174) sẽ ức chế mọi tác dụng sinh lý nêu trên của angiotensin II, bất kể nguồn gốc hoặc con đường tổng hợp của angiotensin II.

Khi dùng losartan, phản hồi âm tính của angiotensin II đối với tiết renin sẽ không còn, dẫn tới tăng hoạt tính renin trong huyết tương và cuối cùng làm tăng angiotensin II trong huyết tương. Mặc dù tăng nồng độ các chất này nhưng tác dụng làm hạ huyết áp và giữ nồng độ

https://nhathuocngocanh.com/

aldosterone không cao trong huyết tương vẫn được duy trì, chứng tỏ tác dụng ức chế hữu hiệu thụ thể angiotensin II.

Losartan gắn có chọn lọc vào thụ thể AT_1, mà không gắn vào hoặc ức chế các thụ thể hormon khác hoặc các kênh ion quan trọng trong sự điều hòa tim mạch. Hơn nữa, losartan không ức chế men chuyển angiotensin (ACE) (kininase II), là men phân hủy bradykinin. Vì vậy, những tác dụng nào không liên quan đến sự ức chế thụ thể AT_1, như là tăng tác dụng qua trung gian bradykinin hay tác dụng gây phù nề (losartan 1,7%; placebo 1,9%) đều không xảy ra khi dùng losartan.

Losartan ức chế các đáp ứng với các angiotensin I và II mà không có ảnh hưởng tới các đáp ứng với bradykinin, phát hiện này phù hợp với cơ chế tác dụng đặc hiệu của losartan. Ngược lại, các chất ức chế men chuyển ACE lại chẹn các đáp ứng với angiotensin I và làm tăng đáp ứng với bradykinin mà không ức chế đáp ứng với angiotensin II. Đây là điểm khác biệt về dược lực học giữa losartan và các thuốc ức chế men chuyển ACE.

Trong 1 nghiên cứu được thiết kế đặc biệt để đánh giá tỷ lệ ho ở bệnh nhân dùng COZAAR so với bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển ACE, tỷ lệ ho ở người dùng COZAAR hoặc nhóm dùng hydrochlorothiazide là ngang nhau và thấp hơn đáng kể so với ở nhóm dùng thuốc ức chế men chuyển ACE. Ngoài ra, một phân tích tổng hợp từ 16 thử nghiệm lâm sàng thiết kế mù đôi trên 4.131 người bệnh cho thấy tỷ lệ ho theo báo cáo tự nguyện ở người bệnh sử dụng losartan (3,1%) cũng tương tự như ở người bệnh sử dụng placebo (2,6%) hoặc hydrochlorothiazide (4,1%), trong khi tỷ lệ ho khi sử dụng chất ức chế men chuyển ACE là 8,8%.

Ở người bệnh tăng huyết áp không bị tiểu đường và có protein niệu, losartan làm giảm rõ rệt protein niệu, giảm thải albumin và IgG. Losartan duy trì độ lọc cầu thận và giảm thể tích lọc. Nói chung, losartan làm giảm acid uric trong huyết thanh (thường < 0,4 mg/dL), tác dụng này lâu bền khi dùng losartan kéo dài.

Losartan không có ảnh hưởng tới các phản xạ thần kinh thực vật và không có tác dụng lâu dài lên norepinephrine huyết tương.

Với người bệnh suy thất trái, liều 25 mg và 50 mg losartan gây các tác dụng tích cực trên huyết động và thần kinh thể dịch, đặc trưng bởi sự tăng chỉ số tim và giảm áp lực mao mạch phổi bít, sức cản của mạch máu toàn thân, huyết áp trung bình toàn thân, nhịp tim và giảm lần lượt nồng độ aldosterone và norepinephrine trong máu. Hạ huyết áp ở những người bệnh suy tim này phụ thuộc liều dùng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dùng COZAAR mỗi ngày một lần ở người bệnh có tăng huyết áp vô căn nhẹ và trung bình đã làm giảm có ý nghĩa huyết áp tâm trương và tâm thu; tác dụng hạ huyết áp được duy trì cho tới một năm trong các nghiên cứu lâm sàng. Đo huyết áp ở thời điểm đáy (24 giờ sau khi uống thuốc) so với thời điểm đỉnh (5-6 giờ sau khi dùng thuốc) đã chứng minh có giảm huyết áp ổn định qua suốt 24 giờ. Tác dụng hạ huyết áp diễn ra tương ứng với nhịp sinh học huyết áp. Hiệu quả giảm huyết áp lúc cuối khoảng liều bằng khoảng 70-80% hiệu lực đạt được sau khi dùng thuốc 5-6 giờ. Ngừng dùng losartan ở người tăng huyết áp không làm huyết áp tăng đột ngột trở lại. Mặc dù có giảm đáng kể về huyết áp, dùng COZAAR không có ảnh hưởng lâm sàng rõ rệt lên nhịp tim.

Uống COZAAR 50-100 mg, ngày một lần, sẽ gây hạ huyết áp rõ rệt hơn so với captopril 50-100 mg, ngày một lần. Tác dụng hạ huyết áp của COZAAR 50 mg tương đương với tác dụng của enalapril 20 mg, uống ngày một lần. Tác dụng hạ huyết áp của COZAAR 50-100 mg ngày uống một lần có thể so sánh tương đương với atenolol 50-100 mg, uống ngày một lần. Tác dụng của COZAAR 50-100 mg, uống ngày một lần cũng tương đương với felodipine viên phóng thích kéo dài 5-10 mg ở người bệnh cao tuổi tăng huyết áp (≥ 65 tuổi) sau 12 tuần điều trị.

https://nhathuocngocanh.com/

COZAAR cũng có hiệu lực tương đương khi dùng ở nam cũng như nữ, ở người trẻ tuổi (< 65 tuổi) hoặc lớn tuổi (≥ 65 tuổi) bị tăng huyết áp. Mặc dù COZAAR có tác dụng hạ huyết áp ở tất cả các chủng tộc, nhưng cũng như các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin, người da đen bị tăng huyết áp có đáp ứng thường kém hơn so với người không phải da đen khi dùng đơn trị liệu losartan.

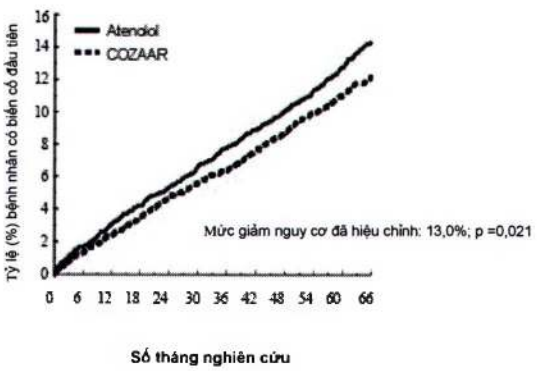
Khi phối hợp với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide, COZAAR có tác dụng hiệp lực làm hạ thêm huyết áp.

Nghiên cứu LIFE

Nghiên cứu LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension - Nghiên cứu đánh giá hiệu quả giảm huyết áp khi can thiệp bằng losartan) ở người bệnh tăng huyết áp là một nghiên cứu lớn, đa trung tâm, đa quốc gia, thiết kế ngẫu nhiên, mù ba, có so sánh với thuốc khác, được tiến hành trên 9.193 người bệnh tăng huyết áp, tuổi 55-80 (trung bình 67 tuổi) có bằng chứng điện tâm đồ phì đại thất. Trong số người bệnh tuyển chọn, ban đầu đã có 1.195 người bị đái tháo đường (13%), 1.326 người bị tăng huyết áp tâm thu đơn thuần (14%), 1.468 (17%) bệnh mạch vành và 728 (8%) có bệnh mạch máu não. Mục đích của nghiên cứu là chứng minh tác dụng bảo vệ tim mạch của COZAAR nhiều hơn so với atenolol và vượt trên lợi ích kiểm soát huyết áp đơn thuần (huyết áp đo ở thời điểm đáy). Để đạt mục tiêu đó, nghiên cứu được thiết kế sao cho cả hai nhóm điều trị đạt được trị số huyết áp như nhau. Người bệnh được chọn ngẫu nhiên để uống mỗi ngày một lần COZAAR 50 mg hoặc atenolol 50 mg. Nếu không đạt được huyết áp mục tiêu (< 140/90 mmHg), thì trước hết thêm hydrochlorothiazide (12,5 mg) và khi cần thì tăng liều COZAAR hoặc atenolol lên 100 mg, uống mỗi ngày một lần. Khi cần, có thể thêm các thuốc hạ huyết áp khác vào chế độ điều trị để đạt mức huyết áp mong muốn (ví dụ: tăng liều hydrochlorothiazide lên 25 mg hoặc thêm các thuốc lợi tiểu khác, thuốc chẹn kênh canxi, chẹn alpha hoặc thuốc tác động thần kinh trung ương, nhưng không được thêm thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng angiotensin II hoặc chẹn beta).

Ở cả hai nhóm điều trị, huyết áp giảm đáng kể đến mức tương đương và tỷ lệ người bệnh đạt huyết áp mục tiêu cũng tương đương. Thời gian theo dõi trung bình là 4,8 năm.

Tiêu chí chính phối hợp tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh tim mạch được đánh giá bằng sự giảm tỷ lệ phối hợp các biến cố tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Các kết quả cho thấy dùng COZAAR làm giảm 13,0% nguy cơ (p=0,021) so với người bệnh dùng atenolol trên những người bệnh đạt được tiêu chí chính (xem hình 1).



Hình 1. Biểu đồ Kaplan-Meier về tiêu chí chính phối hợp tỷ lệ tử vong do tim mạch, đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim ở các nhóm dùng COZAAR và atenolol, hiệu chỉnh theo điểm số Framingham ban đầu về nguy cơ và mức độ phì đại tâm thất trên điện tâm đồ

Dùng COZAAR làm giảm đến 25% nguy cơ đột quỵ so với atenolol (p=0,001). Tỷ lệ tử vong do tim mạch và nhồi máu cơ tim không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm điều trị. Tác dụng

https://nhathuocngocanh.com/

của COZAAR trên tiêu chí chính phối hợp có vẻ trội hơn và vượt trên lợi ích kiểm soát huyết áp đơn thuần (xem bảng sau).

CÁC TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ CỦA NGHIÊN CỨU LIFE

Kết quả	COZAAR (n=4.605) n (%)	Tỷ lệ*	Atenolol (n= 4.588) n (%)	Tỷ lệ*	Nguy cơ giảm**	Giá trị p
Tiêu chí chính phối hợp	508 (11%)	23,8	588 (13%)	27,9	13%	0,021
	Các thành phần của tiêu chí chính phối hợp					
Tử vong do tim mạch	204 (4%)	9,2	234 (5%)	10,6	11%	0,206
Đột quỵ	232 (5%)	10,8	309 (7%)	14,5	25%	0,001
Nhồi máu cơ tim	198 (4%)	9,2	188 (4%)	8,7	-7%	0,491

** Trên mỗi 1.000 người bệnh - năm theo dõi*

*** Hiệu chỉnh dựa vào điểm số Framingham ban đầu về nguy cơ và mức độ phì đại tâm thất trái trên điện tâm đồ.*

Các tiêu chí đánh giá lâm sàng khác của nghiên cứu LIFE gồm: tỷ lệ tử vong toàn bộ, tỉ lệ nằm viện do bệnh tim hoặc đau thắt ngực, thủ thuật tái cấp máu mạch vành và mạch máu ngoại biên và ngừng tim được cứu sống. Không có khác biệt đáng kể về tỷ lệ các biến cố này giữa các nhóm nghiên cứu. Người bệnh dùng COZAAR có giảm rõ rệt các chỉ số điện tâm đồ về phì đại thất trái, so với nhóm dùng atenolol.

Tác dụng của COZAAR so với atenolol về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch được quan sát trên các phân nhóm người bệnh có sẵn tiền sử đái tháo đường (n=1.195) hoặc tăng huyết áp tâm thu đơn thuần (n=1.326). Các kết quả về tiêu chí chính phối hợp ở các phân nhóm này phù hợp với nhận định về lợi ích điều trị bằng COZAAR trong quần thể chung của nghiên cứu: giảm 24% nguy cơ (p=0,03) ở người đái tháo đường và giảm 25% nguy cơ (p=0,06) ở người tăng huyết áp tâm thu đơn thuần. Phù hợp với các kết quả trong quần thể chung, giảm đột quỵ cũng là một đóng góp quan trọng vào lợi ích quan sát được ở người bệnh đái tháo đường hoặc tăng huyết áp tâm thu đơn thuần.

Chủng tộc

Theo nghiên cứu LIFE, lợi ích của COZAAR trên tỷ lệ mắc bệnh và tử vong so với atenolol không áp dụng cho người bệnh da đen bị tăng huyết áp và phì đại tâm thất trái, mặc dù cả hai phác đồ điều trị đều làm giảm huyết áp hữu hiệu ở người bệnh da đen. Trong nghiên cứu LIFE, COZAAR làm giảm nguy cơ mắc bệnh và tử vong so với atenolol ở người bệnh không phải da đen bị tăng huyết áp kèm phì đại thất trái (n= 8.660) được đánh giá bằng tiêu chí phối hợp chính các tỷ lệ tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim (p=0,003). Tuy vậy, trong nghiên cứu này người bệnh da đen dùng atenolol lại có nguy cơ thấp hơn về tiêu chí phối hợp chính so với ở người bệnh da đen dùng COZAAR (p=0,03). Trong phân nhóm người bệnh da đen (n=533; chiếm 6% tổng số người bệnh tham gia vào nghiên cứu LIFE), có 29 biến cố phối hợp chính trong số 263 người dùng atenolol (11%; 25,9/1.000 bệnh nhân-năm) và 46 biến cố phối hợp chính trong số 270 bệnh nhân dùng COZAAR (17%; 41,8/1.000 bệnh nhân-năm).

https://nhathuocngocanh.com/

Trong nghiên cứu này, COZAAR nói chung được dung nạp tốt và dung nạp tốt hơn atenolol, vì có tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng ngoại ý thấp hơn rõ rệt.

Nghiên cứu RENAAL

Nghiên cứu RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II receptor Antagonist Losartan - Nghiên cứu đánh giá hiệu quả giảm biến cố khi điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II là losartan cho người bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin) là một nghiên cứu lớn, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng placebo được tiến hành trên toàn cầu ở 1.513 người bệnh đái tháo đường týp 2 có kèm protein niệu (751 người dùng COZAAR) và có hoặc không có tăng huyết áp kèm theo. Mục đích của nghiên cứu là chứng minh tác dụng bảo vệ thận của COZAAR vượt trội và vượt trên tác dụng kiểm soát huyết áp đơn thuần. Để đạt mục tiêu này, nghiên cứu được thiết kế sao cho hai nhóm điều trị đều đạt mức huyết áp kiểm soát như nhau. Người bệnh có protein niệu và creatinin huyết thanh là 1,3-3,0 mg/dL được chọn ngẫu nhiên dùng COZAAR 50 mg, ngày uống một lần và chỉnh liều theo đáp ứng của huyết áp, hoặc dùng placebo, để bổ sung vào 1 thuốc hạ huyết áp thường lệ đang dùng, ngoại trừ thuốc ức chế men chuyển ACE và thuốc đối kháng angiotensin II khác. Các nhà nghiên cứu được yêu cầu điều chỉnh liều thuốc nghiên cứu đến 100 mg, một lần mỗi ngày cho phù hợp. Có 72% người bệnh dùng liều 100 mg COZAAR mỗi ngày trong phần lớn thời gian tham gia nghiên cứu. Có thể thêm các thuốc hạ huyết áp khác, nếu cần, cho cả hai nhóm (thuốc lợi tiểu, chẹn kênh canxi, chẹn alpha và beta, thuốc tác động thần kinh trung ương). Người bệnh được theo dõi cho tới 4,6 năm (trung bình 3,4 năm).

Tiêu chí chính của nghiên cứu này là tiêu chí phối hợp đánh giá sự tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh, bệnh thận giai đoạn cuối (cần phải thẩm phân máu hoặc ghép thận), hoặc tử vong. Các kết quả cho thấy COZAAR (327 biến cố) so với placebo (359 biến cố) làm giảm 16,1% (p=0,022) nguy cơ trong số người bệnh mắc tiêu chí chính phối hợp. Kết quả cũng cho thấy giảm có ý nghĩa nguy cơ từng thành phần của các tiêu chí chính xét riêng hoặc đánh giá chung ở nhóm dùng COZAAR như sau: giảm 25,3% nguy cơ tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh (p=0,006); giảm 28,6% nguy cơ tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối (p=0,002); giảm 19,9% nguy cơ bệnh thận giai đoạn cuối hoặc tử vong (p=0,009); giảm 21,0% nguy cơ tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (p=0,010). Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm điều trị.

Các tiêu chí phụ của nghiên cứu này là: thay đổi về protein niệu, tốc độ tiến triển bệnh thận, tỷ lệ mắc và tử vong tổng hợp do các nguyên nhân tim mạch (nằm viện do bệnh tim, nhồi máu cơ tim, thủ thuật tái cấp máu, đột quỵ, nhập viện do đau thắt ngực không ổn định hoặc tử vong do bệnh tim mạch). Các kết quả cho thấy có giảm trung bình 34,3% mức protein niệu ở nhóm dùng COZAAR (p<0,001). Dùng COZAAR làm giảm tốc độ suy chức năng thận đến 13,9% (p=0,003) trong giai đoạn nghiên cứu dùng thuốc kéo dài (trung bình của tốc độ suy thận là 18,5% với p=0,01) khi đánh giá qua tương quan tỷ lệ nghịch với nồng độ creatinin trong huyết thanh. Không có khác biệt rõ rệt giữa nhóm dùng COZAAR (247 biến cố) với nhóm placebo (268 biến cố) về tiêu chí phối hợp tỷ lệ mắc và tử vong do tim mạch, mặc dù nghiên cứu này không đủ sức mạnh thống kê để tìm ra tác dụng như vậy.

Trong nghiên cứu này, COZAAR nói chung được dung nạp tốt dựa trên bằng chứng là tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng ngoại ý giữa hai nhóm COZAAR và placebo tương đương nhau.

Nghiên cứu HEAAL: Nghiên cứu đánh giá hiệu quả thuốc chẹn thụ thể angiotensin II Losartan trên suy tim (HEAAL) là một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng tiến hành trên thế giới với 3.834 bệnh nhân tuổi từ 18 đến 98 với suy tim (Độ II-IV theo phân loại của NYHA) không dung nạp với điều trị thuốc ức chế men chuyển. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên vào nhóm losartan 50 mg một lần mỗi ngày hoặc losartan 150 mg, trên nền điều trị kinh điển ngoại trừ không dùng thuốc ức chế men chuyển.

https://nhathuocngocanh.com/

Các bệnh nhân được theo dõi qua 4 năm (trung bình 4,7 năm). Kết cuộc chính của nghiên cứu là tiêu chí phối hợp tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện vì suy tim.

Kết quả cho thấy điều trị với 150 mg losartan (828 biến cố) làm giảm 10,1% (p=0,027, 95% khoảng tin cậy 0,82-0,99) nguy cơ trong số bệnh nhân mắc tiêu chí chính phối hợp. Kết quả này được quy kết chủ yếu là do giảm tỉ lệ nằm viện vì suy tim. Điều trị với 150 mg losartan làm giảm nguy cơ nằm viện do suy tim 13,5% so với điều trị bằng 50 mg losartan (p=0,025 95% khoảng tin cậy 0,76-0,98). Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị. Suy thận, hạ huyết áp và tăng kali máu thường gặp hơn ở nhóm sử dụng 150 mg so với nhóm 50 mg, nhưng các tác dụng ngoại ý này không làm tăng tỉ lệ ngưng thuốc ở nhóm sử dụng 150 mg.

Nghiên cứu ELITE I và ELITE II:

Trong nghiên cứu ELITE kéo dài 48 tuần trên những bệnh nhân bị suy tim (n=722) (Độ II-IV theo phân loại của NYHA), không tìm thấy sự khác biệt về tiêu chí chính là suy thận kéo dài ở bệnh nhân điều trị bằng COZAAR và bệnh nhân được điều trị bằng captopril. Lợi ích vượt trội của COZAAR so với captopril trong giảm nguy cơ tử vong được quan sát thấy trong nghiên cứu ELITE này đã không được xác nhận trong nghiên cứu cuối cùng ELITE II về tỷ lệ sống còn được mô tả dưới đây.

Trong một nghiên cứu trên những bệnh nhân suy tim được thiết kế quan sát theo thời gian để đánh giá tỷ lệ tử vong (ELITE II), một chế độ điều trị với COZAAR 50 mg ngày một lần (khởi đầu với liều 12,5 mg tăng dần lên 25 mg và 50 mg ngày một lần) được so sánh với captopril 50 mg 3 lần mỗi ngày (khởi đầu với liều 12,5 mg và tăng dần lên 25 mg và 50 mg 3 lần mỗi ngày). Trong nghiên cứu này (n=3.152), những bệnh nhân bị suy tim (độ II-IV theo phân loại của NYHA) được theo dõi trong xấp xỉ 2 năm (trung bình thời gian theo dõi là 1,5 năm) để đánh giá COZAAR hiệu quả hơn captoril trong giảm tỷ lệ tử vong toàn bộ hay không. Tiêu chí đánh giá chính cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa COZAAR và captopril trong việc làm giảm tỷ lệ tử vong chung (17,7% đối với COZAAR và 15,9% đối với captopril, p=0,16). Tiêu chí đánh giá thứ 2 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong việc làm giảm đột tử do tim mạch và/hoặc ngưng tim được hồi sức (9,0% đối với COZAAR và 7,3% đối với captopril, p=0,08). Tiêu chí đánh giá thứ 3 về tỷ lệ tử vong và/hoặc nhập viện do tất cả các nguyên nhân cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa COZAAR và captopril (47,7% đối với COZAAR và 44,9% đối với captopril, p=0,18). Nhìn chung, những tiêu chí đánh giá khác về tỷ lệ mắc và tử vong bao gồm cả sự cải thiện theo phân loại của NYHA đều không khác nhau giữa các nhóm điều trị. Trong cả 2 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân suy tim, COZAAR được dung nạp tốt và các đặc tính về tính dung nạp của COZAAR tốt hơn captopril, được đánh giá dựa trên tỷ lệ ngưng điều trị do tác dụng phụ và tỷ lệ ho thấp hơn đáng kể.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, losartan hấp thu tốt và qua chuyển hoá lần đầu tiên tạo chất chuyển hoá acid carboxylic còn hoạt tính và các chất chuyển hoá không có hoạt tính khác. Sinh khả dụng toàn thân của viên nén losartan khoảng 33%. Các nồng độ đỉnh trung bình của losartan và của chất chuyển hoá có hoạt tính đạt được sau khi uống một giờ (với losartan) và 3-4 giờ (với chất chuyển hoá). Không có ảnh hưởng rõ rệt trên lâm sàng tới nồng độ losartan trong huyết tương, khi dùng thuốc cùng bữa ăn bình thường.

Phân bố

https://nhathuocngocanh.com/

Cả losartan và chất chuyển hoá có hoạt tính gắn ≥ 99% vào protein huyết tương, chủ yếu vào albumin. Thể tích phân bố của losartan là 34 lít. Nghiên cứu trên chuột cống cho thấy losartan qua hàng rào máu não rất kém, có thể là không qua được.

Chuyển hoá

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

Ngoài chất chuyển hoá có hoạt tính, còn có các chất chuyển hoá không có hoạt tính được tạo thành, bao gồm hai chất chính được tạo nên do hydroxyl hoá chuỗi nhánh butyl và một chất chuyển hoá phụ là N-2 tetrazole glucuronide.

Đào thải

Độ thanh lọc huyết tương của losartan là 600 mL/phút, của chất chuyển hoá có hoạt tính là 50 mL/phút. Độ thanh lọc qua thận của losartan là khoảng 74 mL/phút và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 26 mL/phút. Khi dùng losartan theo đường uống, khoảng 4% liều dùng sẽ đào thải nguyên vẹn qua nước tiểu và khoảng 6% liều dùng sẽ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hoá có hoạt tính. Dược động học của losartan và của chất chuyển hoá là tuyến tính với liều uống losartan kali tới 200 mg.

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

Losartan và chất chuyển hoá đều thải qua mật và nước tiểu. Sau khi uống một liều losartan đánh dấu với ^{14}C, khoảng 35% chất đánh dấu tìm thấy trong nước tiểu, 58% tìm thấy trong phân.

Đặc điểm người bệnh

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

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

QUÁ LIỀU

Tài liệu về sử dụng quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện có lẽ hay gặp nhất của quá liều là hạ huyết áp và tim đập nhanh; cũng có thể xảy ra tim đập chậm do kích thích thần kinh phó giao cảm (thần kinh phế vị). Nếu hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, cần tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ.

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

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C (86°F). Bảo quản trong bao bì gốc. Tránh ánh sáng.

DẠNG TRÌNH BÀY

https://nhathuocngocanh.com/

Mỗi viên nén COZAAR 12,5 mg chứa 12,5 mg losartan kali, được đóng trong vỉ 10 viên. Mỗi hộp chứa 3 vỉ hoặc 30 viên nén.

Mỗi viên nén COZAAR 50 mg chứa 50 mg losartan kali, được đóng trong vỉ 14 viên. Mỗi hộp chứa 2 vỉ hoặc 28 viên nén.

Mỗi viên nén COZAAR 100 mg chứa 100 mg losartan kali, được đóng trong vỉ 10 viên. Mỗi hộp chứa 3 vỉ hoặc 30 viên nén.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG, NGAY CẢ KHI BẠN ĐÃ DÙNG THUỐC NÀY THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ TRƯỚC ĐÓ. MỘT SỐ THÔNG TIN TRONG TỜ HƯỚNG DẪN TRƯỚC ĐÂY CÓ THỂ ĐÃ ĐƯỢC THAY ĐỔI. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.

XIN LƯU Ý RẰNG THUỐC NÀY ĐƯỢC CHỈ ĐỊNH CHO CÁ NHÂN BẠN. KHÔNG ĐƯỢC ĐƯA THUỐC NÀY CHO NGƯỜI KHÁC SỬ DỤNG. ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

Sản xuất tại Merck Sharp & Dohme Limited

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23 3JU, United Kingdom (Anh)

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng