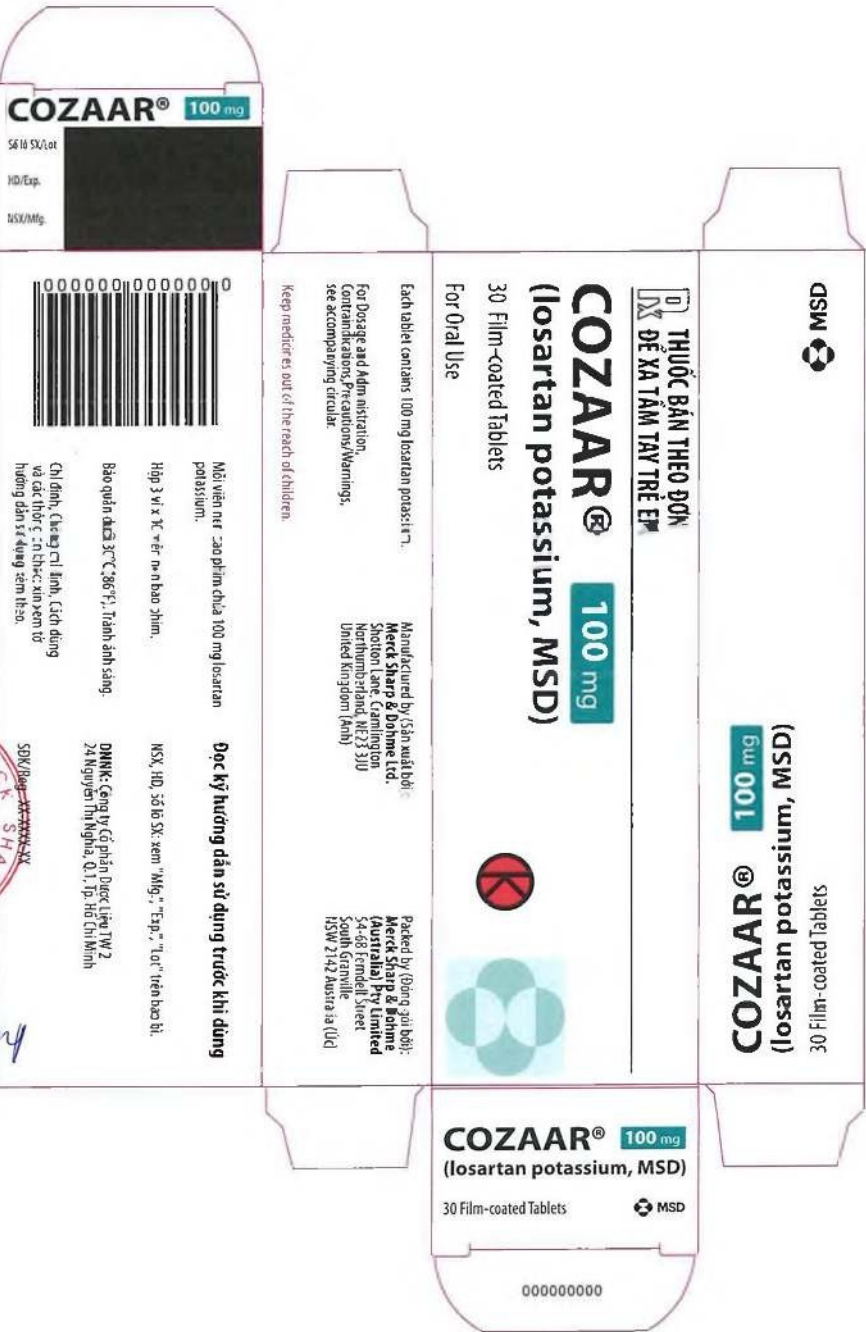
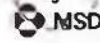
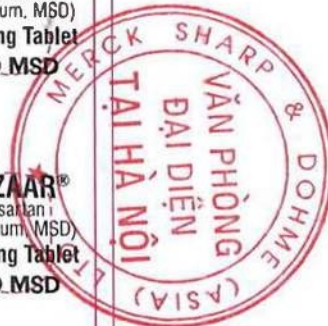




COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 
COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 
COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 
COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 
COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 
1 LOT NO.	EXP. DATE	3 LOT NO.	EXP. DATE

FS2357502

COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 
COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 
COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 
COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 
COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 	COZAAR® (losartan potassium, MSD) 100 mg Tablet 
5 LOT NO.	EXP. DATE	7 LOT NO.	EXP. DATE



Handwritten signature



Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

MK0954-VNM-2011-003749



THÔNG TIN SẢN PHẨM

Viên nén bao phim
COZAAR[®]
(Losartan kali)

NHÓM THUỐC

COZAAR[®] (losartan kali) được dùng cho điều trị tăng huyết áp, là chất đối kháng thụ thể angiotensin II t_{yp} AT₁. 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 t_{yp} 2 có protein niệu.

THÀNH PHẦN

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

Ngoài ra, mỗi viên nén còn chứa các tá dược sau:

Microcrystalline Cellulose
Lactose Hydrous
Pregelatinized Starch
Magnesium Stearate
Hydroxypropyl Cellulose
Hydroxypropyl Methylcellulose
Dioxid titan/ E171
Carnauba wax

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

COZAAR được chỉ định để điều trị tăng huyết áp.

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

COZAAR có chỉ định làm giảm nguy cơ mắc và tử vong do 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 CHŨNG TỌC).

Bảo vệ thận cho người bệnh đái tháo đường t_{yp} 2 có protein niệu

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 creatinine máu, giai đoạn cuối của bệnh thận (cần thăm phân máu hoặc ghép thận), hoặc tử vong; và làm giảm protein niệu.

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.

® Copyright © 2010, 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All Right Reserved

COZAAR

MK0954-VNM-2011-0037491

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 tim mạch cho người bệnh 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 cho người bệnh đái tháo đường týp 2 có protein niệu

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 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 sulfonylureas, glitazones và các chất ức chế glucosidase).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng COZAAR ở người bệnh mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm này.

THẬN TRỌNG

Mẫn cảm: phù mạch. xem TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Hạ huyết áp và mất cân bằng nước/ điện giải

Ở người bệnh giảm thể tích tuần hoàn (như người điều trị thuốc lợi tiểu liều cao) có thể xảy ra hạ huyết áp có triệu chứng. Phải điều chỉnh những tình trạng này trước khi dùng COZAAR, hoặc phải dùng liều khởi đầu thấp hơn (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Thường gặp mất cân bằng điện giải trên các người bệnh suy thận, có hoặc không có kèm theo đái tháo đường và đây là vấn đề cần giải quyết. Trong một nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trên người bệnh đái tháo đường týp 2, có protein niệu, tỷ lệ tăng kali máu ở nhóm điều trị bằng COZAAR cao hơn nhóm chứng; tuy nhiên chỉ có ít người bệnh phải ngừng điều trị vì tăng kali máu (xem TÁC DỤNG NGOẠI Ý và Các phát hiện về xét nghiệm cận lâm sàng).

Suy chức năng gan

Dựa trên dữ liệu dược động học về nồng độ losartan trong huyết tương tăng đáng kể ở người bệnh xơ gan, cần xem xét dùng liều thấp hơn cho người bệnh có tiền sử suy gan (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và DƯỢC LÝ LÂM SÀNG, Dược động học).

COZAAR

MK0954-VNM-2011-0037491

Suy chức năng thận

Do hậu quả ức chế hệ thống renin-angiotensin, đã có báo cáo về những thay đổi chức năng thận, bao gồm suy thận ở người mắc cảm, những thay đổi chức năng thận này có thể hồi phục khi ngừng thuốc.

Các thuốc khác tác động lên hệ renin-angiotensin đều có thể gây tăng urê máu và creatinin huyết thanh ở người bệnh hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận. Đã có báo cáo về các tác dụng phụ này ở người bệnh dùng COZAAR, những thay đổi chức năng thận này có thể hồi phục được khi ngừng thuốc.

SỬ DỤNG TRONG THAI KỲ

Khi sử dụng trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ, thuốc có tác dụng trực tiếp đến hệ renin-angiotensin có thể gây tổn thương thậm chí tử vong cho thai đang phát triển. Khi phát hiện đã mang thai, nên 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.

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, cần nhắc đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

SỬ DỤNG CHO TRẺ EM

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 ý kiến 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 – 0,77mg/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 được 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

COZAAR

MK0954-VNM-2011-0037491

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.

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 m², 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.

CHŨNG 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=9193), 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=8660), 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 phần 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 1000 người bệnh-năm) và 46 trường hợp trong số 270 người bệnh dùng COZAAR (17%; 41,8 cho mỗi 1000 người bệnh-năm).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Qua các thử nghiệm được động học lâm sàng, không có tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng giữa losartan với các thuốc sau: hydrochlorothiazide, digoxin, warfarin, cimetidine, phenobarbital, ketoconazole và erythromycin. Đã có báo cáo rằng rifampin và fluconazole làm giảm hàm lượng chất chuyển hoá còn hoạt tính. Ý nghĩa lâm sàng của các tương tác này vẫn chưa được đánh giá.

Cũng như các thuốc khác thuộc nhóm chẹn angiotensin II hoặc ức chế các hiệu ứng của angiotensin II, nếu dùng kèm với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, triamterene, amiloride), bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali, thì có thể dẫn đến tăng kali trong huyết thanh.

Cũng như các thuốc khác tác động lên sự thải trừ natri, sự thải trừ lithium có thể bị giảm. Vì vậy, cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithium huyết thanh nếu dùng đồng thời thuốc có chứa muối lithium với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm các chất đối kháng chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2) có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và các thuốc trị

COZAAR

MK0954-VNM-2011-0037491

tăng huyết áp khác. Do đó, tác động hạ áp của các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc các chất ức chế men chuyển có thể bị giảm bởi các NSAIDs bao gồm cả các chất đối kháng chọn lọc COX-2.

Ở vài bệnh nhân tổn thương chức năng thận (ví dụ: người cao tuổi, hoặc bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn, bao gồm cả những người đang dùng thuốc lợi tiểu) đang được điều trị với thuốc kháng viêm không steroid, bao gồm cả các chất đối kháng chọn lọc COX-2, việc sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc các thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng suy giảm chức năng thận, bao gồm khả năng suy thận cấp. Những tác động này thường có thể hồi phục. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng thuốc kết hợp ở những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương.

Y văn đã ghi nhận ở những bệnh nhân đã mắc bệnh xơ vữa động mạch, suy tim, hoặc đái tháo đường với tổn thương cơ quan đích, thuốc phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosterone đi kèm với tần số xuất hiện cao hơn hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu, và những thay đổi chức năng thận (kể cả suy thận cấp) so với sử dụng một mình thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin-aldosterone. Phong tỏa kép (ví dụ: bổ sung một thuốc ức chế ACE với một thuốc ức chế thụ thể angiotensin II) nên được dùng hạn chế cho những trường hợp cá biệt cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

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 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 $\geq 1\%$ người bệnh, bất kể liên quan đến thuốc hay không.

	COZAAR (n = 2085)	Placebo (n = 535)
<i>Toàn thân</i>		
Đau bụng	1,7	1,7
Suy nhược/ mệt mỏi	3,8	3,9
Đau ngực	1,1	2,6
Phù/ sưng	1,7	1,2
<i>Tim mạch</i>		
Đánh trống ngực	1,0	0,4
Nhịp tim nhanh	1,0	1,7
<i>Tiêu hóa</i>		
Tiêu chảy	1,9	1,9
Khó tiêu	1,1	1,5
Buồn nôn	1,8	2,8
<i>Cơ xương</i>		
Đau lưng	1,6	1,1
Chuột rút (vọp bẻ)	1,0	1,1
<i>Thần kinh/Tâm thần</i>		
Chóng mặt	4,1	2,4
Nhức đầu	14,1	17,2
Mất ngủ	1,1	0,7
<i>Hô hấp</i>		
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

COZAAR

MK0954-VNM-2011-0037491

	COZAAR (n = 2085)	Placebo (n = 535)
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	6,5	5,6

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 mắt, 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.

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

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.

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 type 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, Hạ 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 tiến hành nghiên cứu nào của COZAAR về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, một số tác dụng ngoại ý của COZAAR đã được báo cáo có thể ảnh hưởng đến đến khả năng của người bệnh trong việc lái xe và vận hành máy móc. Đáp ứng của từng cá nhân với COZAAR là khác nhau (Xem phần TÁC DỤNG PHỤ).

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ 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, 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 phong bế 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

COZAAR

MK0954-VNM-2011-0037491

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

Losartan gần có chọn lọc vào thụ thể AT_1 , mà không gắn vào hoặc phong bế 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 phong bế thụ thể AT_1 , như là tăng tác dụng qua trung gian bradykinin hay tác dụng gây nên 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 chen 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.

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 bit, 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 suốt qua 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.

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.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

COZAAR

MK0954-VNM-2011-0037491

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

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

COZAAR

MK0954-VNM-2011-0037491

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

Mỗi viên nén COZAAR 50 mg chứa 50 mg losartan kali, được đóng trong vỉ 15 viên. Mỗi hộp chứa 2 vỉ hoặc 30 viên nén.

Mỗi viên nén COZAAR 100 mg chứa 100 mg of 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 TÂM TAY TRẺ EM.

Sản xuất tại Merck Sharp & Dohme Limited
Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23 3JU, United Kingdom (Anh).

Đóng gói tại Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Limited
54-68 Ferndell Street, South Granville, N.S.W. 2142, Australia (Úc).




PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

