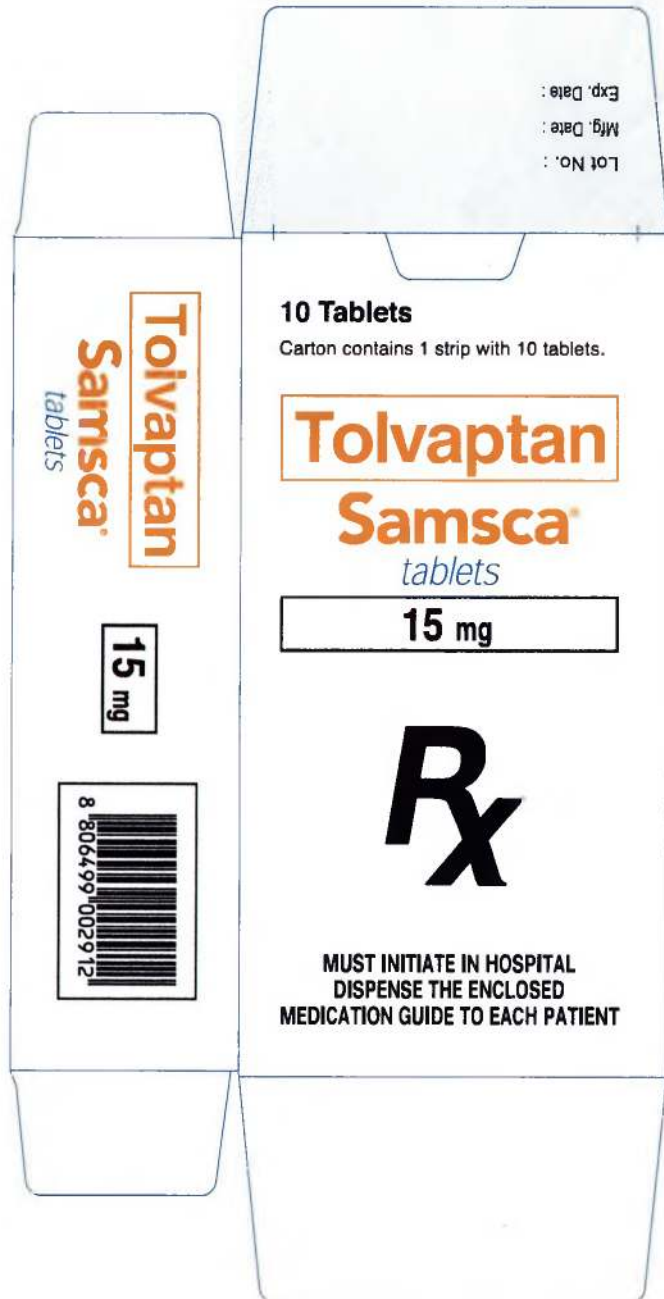






2SF206-V-1



Tolvaptan
Samsca
tablets

15 mg

FORMULATION:

Each tablet contains 15 mg of tolvaptan.

Please see package insert for indications and dosage information.

CAUTION: Foods, Drugs, Devices and Cosmetics Act prohibits dispensing without prescription.

Store at temperature not exceeding 30°C.

Reg. No. :



Manufactured by
Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
* Subsidiary of Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan
27, Jeyakgongdan 3-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si,
Gyeonggi-do, Korea

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 20/8/2017

HN/9c

CÔNG TY CỔ PHẦN OTSUKA CPV
S.G.CN: 472033000635 - Đ. 1
TP. BIÊN HÒA - Đ. 1

Tolvaptan Samsca® Tablets 15mg Lot. Exp. Korea Otsuka	Tolvaptan Samsca® Tablets 15mg Lot. Exp. Korea Otsuka
Tolvaptan Samsca® Tablets 15mg Lot. Exp. Korea Otsuka	Tolvaptan Samsca® Tablets 15mg Lot. Exp. Korea Otsuka
Tolvaptan Samsca® Tablets 15mg Lot. Exp. Korea Otsuka	Tolvaptan Samsca® Tablets 15mg Lot. Exp. Korea Otsuka
Tolvaptan Samsca® Tablets 15mg Lot. Exp. Korea Otsuka	Tolvaptan Samsca® Tablets 15mg Lot. Exp. Korea Otsuka
Tolvaptan Samsca® Tablets 15mg Lot. Exp. Korea Otsuka	Tolvaptan Samsca® Tablets 15mg Lot. Exp. Korea Otsuka

Rx Korea Otsuka

12



Nhãn phụ tiếng Việt: Samsca tablets 15 mg

Thuốc bán theo đơn

Rx SAMSCA tablets 15 mg

(Mỗi viên nén có chứa 15 mg tolvaptan)

Hộp 10 viên (1 vỉ x 10 viên)

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác: đề nghị xem trong tờ HDSD kèm theo. Số lô SX, NSX, HD xem "Batch/Lot no.", "Mfg.Date", "Exp.Date" trên bao bì. Bảo quản nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Sản xuất bởi: Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

(Hàn Quốc)

Số đăng ký:

DNNK:

Handwritten signature



Hướng dẫn sử dụng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ
Đọc kỹ Hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến Bác sĩ
Để thuốc xa tầm tay trẻ em

Rx **SAMSCA tablets 15 mg**
(tolvaptan)

MÔ TẢ:

Thành phần:

Mỗi viên nén **SAMSCA tablets 15 mg** có chứa 15 mg tolvaptan và các tá dược sau: lactose monohydrate, tinh bột ngô, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, FD&C Blue No.2 Aluminum lake, Magnesium stearate.

Mô tả:

SAMSCA tablets 15mg là viên nén màu xanh da trời, hình tròn, một mặt có vạch khắc cùng với chữ "SAMSCA" và "15".

DẠNG BÀO CHẾ: viên nén

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 10 viên

CHỈ ĐỊNH:

Giảm Natri máu:

SAMSCA được chỉ định để điều trị giảm Natri máu có tăng thể tích và bình thể tích có ý nghĩa lâm sàng (Natri huyết thanh < 125 mEq/L hoặc giảm Natri máu ít rõ ràng mà có triệu chứng và không đáp ứng với việc điều chỉnh hạn chế dịch), bao gồm các bệnh nhân suy tim, và Hội chứng tiết hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH).

Giới hạn quan trọng:

Bệnh nhân cần can thiệp để tăng Natri huyết thanh khẩn cấp để phòng ngừa hoặc để điều trị các triệu chứng trầm trọng về thần kinh không nên được điều trị với SAMSCA.

Chưa xác minh được việc tăng Natri huyết thanh với SAMSCA có đưa lại một lợi ích về triệu chứng cho bệnh nhân hay không.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

1. Liều thường dùng ở người lớn:

Giảm Natri máu:

Bệnh nhân nên ở trong bệnh viện để bắt đầu hoặc bắt đầu lại việc điều trị để đánh giá đáp ứng điều trị và do sự điều chỉnh quá nhanh chóng của việc giảm Natri máu có thể gây ra việc hủy myelin thần kinh dẫn đến chứng loạn ngôn, cảm, khó nuốt, ngủ lịm, thay đổi tình cảm, liệt tứ chi co cứng, cơn động kinh, hôn mê và tử vong.

Liều khởi đầu thường dùng của SAMSCA là 15 mg dùng ngày một lần không liên quan đến bữa ăn. Tăng liều lên 30 mg ngày một lần, sau ít nhất 24 giờ, tới tối đa 60 mg ngày một lần, khi cần để đạt được nồng độ Natri huyết thanh mong muốn. Trong thời gian bắt đầu và chỉnh liều, thường xuyên kiểm tra sự thay đổi của các chất điện giải trong huyết thanh và thể tích huyết thanh. Tránh hạn chế dịch trong 24 giờ điều trị đầu tiên. Nên khuyến bệnh nhân đang dùng SAMSCA có thể tiếp tục uống chất lỏng khi khát.

Không sử dụng SAMSCA quá 30 ngày để giảm thiểu nguy cơ tổn thương gan.

2. Ngừng thuốc:

Tiếp sau việc ngừng dùng SAMSCA, nên khuyên bệnh nhân tiếp tục hạn chế dịch và nên kiểm tra tình trạng thay đổi Natri huyết thanh và thể tích huyết thanh.

3. Dùng cùng với chất ức chế CYP 3A, tác nhân gây cảm ứng CYP 3A và chất ức chế P-gp:

Chất ức chế CYP 3A:

Tolvaptan được chuyển hóa bởi CYP 3A, và việc dùng cùng với chất ức chế mạnh CYP 3A gây tăng nồng độ (gấp 5). Tác dụng của chất ức chế trung bình CYP 3A trên tolvaptan chưa được đánh giá. Tránh dùng SAMSCA cùng với chất ức chế trung bình CYP 3A.

Tác nhân gây cảm ứng CYP 3A:

Dùng SAMSCA cùng với tác nhân có khả năng gây cảm ứng CYP 3A (ví dụ rifampicin) làm giảm nồng độ tolvaptan huyết thanh còn khoảng 85%. Do vậy, tác dụng lâm sàng mong muốn của SAMSCA có thể không thấy được ở liều khuyến cáo. Do vậy nên kiểm tra đáp ứng của bệnh nhân và điều chỉnh liều.

Chất ức chế P-gp:

Tolvaptan là chất được chuyển hóa bởi P-gp. Dùng SAMSCA cùng với chất ức chế P-gp (ví dụ cyclosporin) có thể cần phải giảm liều SAMSCA.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Không sử dụng SAMSCA trong những trường hợp sau:

1. Cần tăng khẩn cấp Natri huyết thanh:

SAMSCA chưa được nghiên cứu để dùng khi cần tăng khẩn cấp Natri huyết thanh.

2. Bệnh nhân không có khả năng có cảm giác khát hoặc có đáp ứng thích hợp với khát

Những bệnh nhân không thể tự động điều chỉnh cân bằng chất lỏng có tăng đáng kể nguy cơ phải gánh chịu sự điều chỉnh quá nhanh chóng của Natri huyết thanh, tăng Natri máu và giảm thể tích máu.

3. Giảm Natri máu giảm thể tích máu:

Các nguy cơ đi kèm với tình trạng xấu đi của chứng giảm thể tích máu, bao gồm các biến chứng như giảm huyết áp và suy thận, là nhiều hơn so với lợi ích đưa lại.

4. Dùng đồng thời với các chất ức chế CYP 3A mạnh:

Ketoconazol 200 mg dùng cùng với tolvaptan tăng nồng độ tolvaptan lên 5 lần. Liều cao hơn được dự kiến sẽ làm tăng nồng độ tolvaptan hơn. Không có đầy đủ kinh nghiệm để xác định việc điều chỉnh liều lượng là cần thiết để cho phép sử dụng an toàn tolvaptan với chất ức chế CYP 3A mạnh như clarithromycin, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, nefazodon, và telithromycin.

5. Bệnh nhân bí tiểu:

Dự kiến không có lợi ích lâm sàng nào ở những bệnh nhân không thể đi tiểu.

6. Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc với dẫn xuất của benzazepin.

7. Bệnh nhân có tăng Natri máu

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

CẢNH BÁO: KHỞI ĐẦU VÀ TÁI-KHỞI ĐẦU SỬ DỤNG THUỐC Ở BỆNH VIỆN VÀ THEO DÕI MỨC NATRI HUYẾT THANH

SAMSCA nên được bắt đầu và tái bắt đầu sử dụng trên bệnh nhân chỉ khi ở trong bệnh viện nơi có thể theo dõi được chặt chẽ mức Natri huyết thanh.

Sự điều chỉnh quá nhanh chóng chứng hạ Natri máu (ví dụ > 12 mEq/L/24 giờ) có thể gây ra sự hủy myelin thẩm thấu dẫn đến chứng loạn ngôn, cảm, nuốt khó, ngủ lịm, thay đổi tình cảm, liệt tứ chi co cứng, co giật, hôn mê và tử vong. Ở những bệnh nhân nhạy cảm bao gồm cả những người có suy dinh dưỡng nặng, nghiện rượu, bệnh gan tiến triển, thì tốc độ điều chỉnh chậm hơn mức Natri máu có thể được khuyến dùng.

1. Sự điều chỉnh quá nhanh chóng Natri huyết thanh có thể gây ra các di chứng thần kinh nghiêm trọng (xem mục CẢNH BÁO)

Hội chứng hủy myelin thẩm thấu là một nguy cơ liên quan đến sự điều chỉnh quá nhanh chóng của hạ Natri máu (ví dụ > 12 mEq/L/24 giờ). Sự hủy myelin thẩm thấu dẫn đến chứng loạn ngôn, cảm, nuốt khó, ngủ lịm, thay đổi tình cảm, liệt tứ chi co cứng, co giật, hôn mê hoặc tử vong. Ở những bệnh nhân nhạy cảm, bao gồm cả những người có suy dinh dưỡng nặng, nghiện rượu, bệnh gan tiến triển, thì tốc độ sửa chữa chậm hơn mức Natri máu có thể được khuyến dùng. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trong đó tolvaptan được cho dùng liều chuẩn độ bắt đầu từ 15 mg một lần mỗi ngày, 7% số bệnh nhân được điều trị bằng tolvaptan có mức Natri huyết thanh < 130 mEq/L đã có sự gia tăng Natri huyết thanh lớn hơn 8 mEq/L trong khoảng 8 giờ và 2% có sự gia tăng lớn hơn 12 mEq/L trong 24 giờ. Khoảng 1% số bệnh nhân được điều trị bằng giả dược có mức Natri huyết thanh < 130 mEq/L đã có sự gia tăng lớn hơn 8 mEq/L trong 8 giờ và không có bệnh nhân nào có sự gia tăng lớn hơn 12 mEq/L/24 giờ. Hội chứng hủy myelin thẩm thấu đã được báo cáo là có liên quan đến việc điều trị với SAMSCA. Bệnh nhân điều trị với Samsea cần được theo dõi để đánh giá nồng độ Natri huyết thanh và tình trạng thần kinh, đặc biệt là trong thời gian bắt đầu và sau khi chỉnh liều. Bệnh nhân mắc SIADH hoặc có nồng độ Natri huyết thanh ban đầu rất thấp có thể có nguy cơ lớn hơn trong khi điều chỉnh Natri huyết thanh quá nhanh chóng. Ở những bệnh nhân dùng SAMSCA nếu có thấy sự phát triển quá nhanh chóng gia tăng Natri huyết thanh, phải ngừng dùng hoặc gián đoạn điều trị với SAMSCA và cân nhắc việc dùng dịch nhược trương. Hạn chế dùng dịch trong 24 giờ đầu tiên điều trị với SAMSCA có thể làm tăng khả năng điều chỉnh quá nhanh chóng của Natri huyết thanh, và nói chung nên tránh.

Theo dõi chặt nồng độ Na^+ huyết thanh trong quá trình điều trị.

2. Tổn thương gan:

SAMSCA có thể gây tổn thương gan nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong. Trong một nghiên cứu mở có đối chứng giả dược dùng tolvaptan lâu dài ở những bệnh nhân bị bệnh thận đa nang NST trội (ADPKD), đã quan sát thấy các trường hợp tổn thương gan nghiêm trọng được cho là do tolvaptan. Sự gia tăng của ALT lớn hơn ba lần giới hạn trên của mức bình thường có liên quan với tolvaptan (42/958 hoặc 4,4%) so với giả dược (5/484 hoặc 1,0%). Trường hợp tổn thương gan nghiêm trọng thường được quan sát bắt đầu 3 tháng sau khi bắt đầu sử dụng tolvaptan mặc dù sự gia tăng của ALT đã xảy ra trước 3 tháng.

Bệnh nhân có các triệu chứng có thể chỉ ra tổn thương gan, bao gồm mệt mỏi, chán ăn, khó chịu ở bụng trên bên phải, nước tiểu sẫm màu hoặc vàng da nên ngừng điều trị với SAMSCA.

Hạn chế sử dụng với SAMSCA quá 30 ngày để tránh tổn thương gan. Tránh sử dụng ở bệnh nhân đang mắc bệnh gan tiềm ẩn, bao gồm cả xơ gan, bởi vì khả năng phục hồi sau tổn thương gan có thể bị suy giảm.

3. Mất nước và Giảm thể tích máu:

Điều trị với SAMSCA đem lại sự thải trừ nước mà không mất chất điện giải, mà được bù đắp từng phần bình thường bằng lượng nước uống vào. Sự mất nước và giảm lưu lượng máu có thể xảy ra, đặc biệt là ở những bệnh nhân có khả năng bị giảm thể tích dịch đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc những bệnh nhân bị hạn chế dùng dịch. Trong các thử nghiệm nhiều liều, có so sánh với giả dược trên 607 bệnh nhân có giảm Natri máu được điều trị với tolvaptan, tỷ lệ mất nước là 3,3% cho tolvaptan và 1,5% cho bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Ở những bệnh nhân dùng SAMSCA mà có phát triển các biểu hiện y khoa đáng kể hoặc triệu chứng của giảm lưu lượng máu, cần tạm ngừng hoặc ngừng dùng SAMSCA và tiến hành chăm sóc hỗ trợ cùng với việc kiểm soát cẩn thận các dấu hiệu sống còn, cân bằng dịch và điện giải. Hạn chế dịch trong khi điều trị với SAMSCA có thể làm tăng nguy cơ mất nước và giảm lưu lượng máu. Bệnh nhân đang dùng SAMSCA nên tiếp tục uống chất lỏng để giải khát.

4. Dùng cùng với dung dịch muối ưu trương:

Không khuyến cáo việc sử dụng đồng thời với dung dịch muối ưu trương.

5. Tăng Kali máu hoặc các thuốc gây tăng Kali huyết thanh:

Việc điều trị với tolvaptan có liên quan với một sự giảm cấp tính thể tích dịch ngoại bào mà nó có thể dẫn đến tăng Kali huyết thanh. Nồng độ Kali trong huyết thanh nên được theo dõi sau khi bắt đầu điều trị bằng tolvaptan ở những bệnh nhân có mức Kali huyết thanh $> 5 \text{ mEq/L}$ cũng như những bệnh nhân đang dùng thuốc được biết là gây tăng nồng độ Kali trong huyết thanh.

SỬ DỤNG Ở NHỮNG ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT:

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi, giới tính, chủng tộc, hoặc chức năng tim.

1. Phụ nữ mang thai:

Phân loại thuốc cho phụ nữ mang thai: C.

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt việc sử dụng SAMSCA ở phụ nữ mang thai. Ở các nghiên cứu trên động vật, đã xảy ra hờ vòm miệng, ngăn chi, mất nhỏ, dị tật xương, giảm trọng lượng thai nhi, chậm hóa xương của thai nhi, và thai lưu. SAMSCA chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai chỉ khi khả năng lợi ích là nhiều hơn nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Trong các nghiên cứu phát triển phôi thai, chuột cống và thỏ mang thai được cho uống tolvaptan uống trong quá trình sinh cơ quan. Chuột cống được cho uống tolvaptan với liều gấp 2-162 lần liều tối đa khuyến cáo cho người (MRHD) (trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể). Giảm trọng lượng thai và chậm hóa xương của thai xảy ra gấp 162 lần so với MRHD. Các dấu hiệu của độc tính ở chuột cống và thỏ mẹ (giảm sự tăng cân cơ thể và sự tiêu thụ thực phẩm) xảy ra gấp 16 và 162 lần so với MRHD. Khi thỏ mang thai uống tolvaptan gấp 32 đến 324 lần MRHD (trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể), có giảm sự tăng cân cơ thể mẹ và sự tiêu thụ thực phẩm ở tất cả các liều, và tăng sảy thai ở liều trung bình và cao (khoảng 97 và 324 lần các MRHD). Tại liều gấp 324 lần MRHD, có tăng tỷ lệ của thai lưu, mất nhỏ, mí mắt mờ, hờ hàm ếch, ngăn chi và dị tật xương.

2. Chuyển dạ và sinh con:

Tác dụng của SAMSCA đối với thời kỳ chuyển dạ và sinh con ở người chưa được biết rõ.

3. Phụ nữ cho con bú:

Chưa biết liệu SAMSCA có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Tolvaptan được bài tiết vào sữa của những con chuột cho con bú. Vì có nhiều loại thuốc được bài tiết vào sữa mẹ và vì những tiềm tàng của các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ từ SAMSCA, cần quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng SAMSCA, có xem xét đến tầm quan trọng của SAMSCA với người mẹ.

4. Sử dụng ở trẻ em:

Chưa xác định được an toàn và hiệu quả của SAMSCA ở bệnh nhân trẻ em.

5. Sử dụng ở người cao tuổi:

Trong tổng số các bệnh nhân có giảm Natri máu được điều trị với SAMSCA trong các nghiên cứu lâm sàng, 42% là 65 tuổi trở lên, trong khi 19% là 75 tuổi và nhiều hơn. Không thấy có sự khác biệt tổng thể về an toàn và hiệu quả giữa các bệnh nhân này và bệnh nhân trẻ hơn, và các kinh nghiệm lâm sàng khác được báo cáo đã không xác định được sự khác biệt trong đáp ứng giữa các bệnh nhân cao tuổi và trẻ hơn, nhưng độ nhạy cảm lớn hơn của một số bệnh nhân lớn tuổi không thể được loại trừ. Việc lớn tuổi không có ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của tolvaptan.

6. Sử dụng ở bệnh nhân suy gan:

Suy gan vừa và nặng không ảnh hưởng tới việc sử dụng tolvaptan đến mức độ liên quan tới lâm sàng. Tránh sử dụng tolvaptan ở những bệnh nhân đang mắc bệnh gan tiềm ẩn.

7. Sử dụng ở bệnh nhân suy thận:

Không cần điều chỉnh liều theo chức năng thận. Không có dữ liệu nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 10 mL/phút và vì tác động của thuốc đến nồng độ Natri huyết thanh dường như là không có ở mức độ suy thận rất thấp nên không khuyến cáo dùng thuốc này cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 10 mL/phút. Không có hiệu quả ở những bệnh nhân vô niệu.

8. Sử dụng ở những bệnh nhân suy tim sung huyết

Nồng độ tolvaptan khi sử dụng ở bệnh nhân suy tim sung huyết không bị tăng về mặt lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, AUC của tolvaptan ở những bệnh nhân bị phù tim (suy tim sung huyết) cao gấp 3,4 lần ở những người khỏe mạnh.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

1. Tác động của các thuốc đến Tolvaptan

Ketoconazol và các chất ức chế CYP 3A mạnh

SAMSCA được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP 3A. Ketoconazol là một chất ức chế mạnh CYP 3A và cũng ức chế P-gp. Dùng đồng thời SAMSCA và ketoconazol 200mg hàng ngày làm tăng gấp 5 lần tiếp xúc với tolvaptan. Dùng đồng thời SAMSCA và 400 mg ketoconazol hàng ngày hoặc với các chất ức chế CYP 3A mạnh khác (như clarithromycin, itraconazol, telithromycin, saquinavir, nelfinavir, ritonavir và nefazodon) ở mức liều cao nhất ghi trên nhãn được dự đoán sẽ làm tăng hơn nữa tiếp xúc tolvaptan. Do vậy, không nên dùng đồng thời SAMSCA với các chất ức chế CYP 3A mạnh.

Các chất ức chế CYP 3A trung bình

Tác động của các chất ức chế CYP 3A trung bình (như erythromycin, fluconazol, aprepitant, diltiazem và verapamil) đến tiếp xúc khi dùng kết hợp với tolvaptan chưa được đánh giá. Tăng đáng kể tiếp xúc với tolvaptan khi dùng kết hợp SAMSCA với các chất ức chế CYP 3A trung bình. Do vậy, nên tránh dùng kết hợp SAMSCA với các chất ức chế CYP 3A trung bình.

Nước ép bưởi

Dùng kết hợp SAMSCA và nước ép bưởi làm tăng gấp 1,8 lần tiếp xúc với tolvaptan.

Chất ức chế P-gp

Cần giảm liều SAMSCA ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với các chất ức chế P-gp như cyclosporin dựa vào đáp ứng lâm sàng.

Rifampicin và các chất cảm ứng CYP 3A khác

Rifampicin là một chất cảm ứng CYP 3A và P-gp. Dùng kết hợp rifampicin và SAMSCA làm giảm bớt tiếp xúc tolvaptan 85%. Do đó, hiệu quả lâm sàng được mong đợi của SAMSCA khi có mặt rifampicin và các chất thúc đẩy khác (như rifabutin, rifapentin, barbiturates, phenytoin, carbamazepin và St. John's Wort) có thể không đạt được ở mức liều SAMSCA thường dùng. Có thể phải tăng liều của SAMSCA.

Lovastatin, Digoxin, Furosemid, và Hydrochlorothiazid

Dùng kết hợp lovastatin, digoxin, furosemid, và hydrochlorothiazid với SAMSCA không có tác động thích đáng về phương diện lâm sàng đến việc sử dụng tolvaptan.

2. Tác động của Tolvaptan đến các thuốc khác

Digoxin

Digoxin là chất nền P-gp. Dùng kết hợp SAMSCA với digoxin làm tăng AUC của digoxin lên 20% và C_{max} của digoxin lên 30%.

Warfarin, Amiodaron, Furosemid, và Hydrochlorothiazid

Dùng đồng thời tolvaptan với warfarin, furosemid, hydrochlorothiazid, hoặc amiodaron (hoặc chất chuyển hoá có hoạt tính của nó, desethylamiodaron) không làm thay đổi dược động học của các chất này tới mức độ lâm sàng đáng kể.

Lovastatin

SAMSCA là một chất ức chế yếu CYP 3A. Dùng kết hợp lovastatin và SAMSCA làm tăng nồng độ lovastatin và chất chuyển hoá có hoạt tính lovastatin- β hydroxyacid tương ứng 1,4 và 1,3 lần. Không có sự thay đổi tương ứng về phương diện lâm sàng.

Tương tác dược lực học

Tolvaptan tạo ra tỷ lệ lớn hơn giữa lượng thể tích nước tiểu 24 giờ/lượng bài xuất nước tiểu so với liều furosemid hoặc hydrochlorothiazid. Dùng kết hợp tolvaptan với furosemid hoặc hydrochlorothiazid tạo ra tỷ lệ giữa thể tích nước tiểu 24 giờ/lượng bài xuất nước tiểu là tương tự với tỷ lệ sau khi dùng một mình tolvaptan.

Mặc dù các nghiên cứu tương tác cụ thể chưa được thực hiện, trong các nghiên cứu lâm sàng tolvaptan được sử dụng đồng thời với các chất chặn beta, các chất chặn thụ thể angiotensin, các chất ức chế men chuyển angiotensin và các chất lợi tiểu giữ Kali. Các tác dụng không mong muốn tăng Kali huyết cao gấp khoảng 1-2% khi dùng đồng thời tolvaptan với các chất chặn thụ thể angiotensin, các chất ức chế men chuyển angiotensin và các chất lợi tiểu giữ Kali so với khi dùng với giả dược. Nên giám sát mức Kali huyết trong khi điều trị thuốc kết hợp.

Giống như một chất đối kháng thụ thể V_2 , tolvaptan có thể gây cản trở hoạt động chủ vận của desmopressin (dDAVP). Ở nam giới bị bệnh Von Willebrand (vW) nhẹ, truyền tĩnh mạch dDAVP 2 giờ sau khi uống tolvaptan không làm tăng yếu tố kháng nguyên vW hoặc yếu tố hoạt động VIII. Không khuyến cáo dùng SAMSCA với chất chủ vận V_2 .

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

1. Kinh nghiệm các thử nghiệm lâm sàng

Hạ Natri máu

Do các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trong các điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ ghi nhận trong thực tế. Thông tin biểu hiện có hại từ các thử nghiệm lâm sàng có được, do vậy, cung cấp cơ sở để nhận biết các biểu hiện có hại xuất hiện có liên quan đến sử dụng thuốc và tỷ lệ ước tính.

Trong các thử nghiệm đa liều, có đối chứng với giả dược, 607 bệnh nhân giảm Natri máu (Natri huyết thanh $< 135 \text{ mEq/L}$) được điều trị bằng SAMSCA. Tuổi trung bình của các bệnh nhân này là khoảng 62, 70% số bệnh nhân là nam giới và 82% là người da trắng. 189 bệnh nhân được điều trị tolvaptan có Natri huyết thanh $< 130 \text{ mEq/L}$, và 52 bệnh nhân có Natri huyết thanh $< 125 \text{ mEq/L}$. Giảm Natri máu được cho là do bị xơ gan ở 17% bệnh nhân, suy tim ở 68% bệnh nhân và Hội chứng tiết hóc môn chống bài niệu không thích hợp (SIADH)/khác ở 16% bệnh nhân. Trong số những bệnh nhân này, 223 người được điều trị với liều chuẩn khuyến cáo (15 mg chỉnh liều đến 60 mg khi cần thiết để tăng Natri huyết thanh).

Có hơn 4000 bệnh nhân được điều trị bằng các liều uống tolvaptan trong các thử nghiệm lâm sàng mở hoặc có đối chứng với giả dược. Khoảng 650 trong số những bệnh nhân này bị giảm Natri máu; khoảng 219 trong số những bệnh nhân bị giảm Natri máu này được điều trị bằng tolvaptan trong 6 tháng hoặc hơn.

Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất (tỷ lệ $\geq 5\%$ nhiều hơn giả dược) được thấy trong 2 thử nghiệm 30 ngày, mù đôi, có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân giảm Natri máu trong đó tolvaptan được sử dụng ở các liều được điều chỉnh (15 mg đến 60 mg một lần mỗi ngày) là khát nước, khô miệng, suy nhược, táo bón, đái rắt hoặc đa niệu và tăng đường huyết. Trong các thử nghiệm này, 10% (23/223) trong số bệnh nhân được điều trị bằng tolvaptan phải ngừng điều trị do biểu hiện có hại, so sánh với 12% (26/220) bệnh nhân dùng giả dược; không có tác dụng không mong muốn nào làm gián đoạn thử nghiệm xảy ra ở tỷ lệ $> 1\%$ trong số các bệnh nhân điều trị tolvaptan.

Bảng 1 liệt kê các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở các bệnh nhân giảm Natri máu được điều trị với tolvaptan (Natri huyết thanh $< 135 \text{ mEq/L}$) và ở một tỷ lệ nhiều hơn ít nhất 2% các bệnh nhân dùng giả dược trong 2 thử nghiệm 30 ngày, mù đôi, có đối chứng với giả dược. Trong các thử nghiệm này, 223 bệnh nhân đã dùng tolvaptan (liều khởi đầu 15mg, chỉnh lên liều 30 và 60mg khi cần để tăng Natri máu). Các biểu hiện có hại dẫn đến tử vong chiếm 6% ở các bệnh nhân điều trị tolvaptan và 6% ở các bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm này.

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn (nhiều hơn 2% so với giả dược) ở các bệnh nhân bị giảm Natri máu được điều trị tolvaptan trong các thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược

Hệ cơ quan Thuật ngữ ưa dùng MedDRA	Tolvaptan 15 mg/ngày-60 mg/ngày (N = 223) n (%)	Giả dược (N = 220) n (%)
Rối loạn đường tiêu hóa		
Khô miệng	28 (13)	9 (4)
Chứng táo bón	16 (7)	4 (2)
Các rối loạn thông thường và các tác dụng không mong muốn xảy ra khi uống thuốc		
Khát ^a	35 (16)	11 (5)

Suy nhược	19 (9)	9 (4)
Sốt	9 (4)	2 (1)
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hoá		
Tăng đường huyết ^b	14 (6)	2 (1)
Chán ăn ^c	8 (4)	2 (1)
Rối loạn tiết niệu và thận		
Chứng đái rắt hoặc chứng đái nhiều	25 (11)	7 (3)

Các biểu hiện sau được gộp vào các ADR ở Bảng 1:

^a chứng khát nhiều; ^b đái tháo đường; ^c ăn không ngon miệng; ^d tăng lượng nước tiểu, buồn tiểu, tiểu đêm.

Trong một phân nhóm các bệnh nhân bị giảm Natri máu (N=475, Natri huyết thanh < 135 mEq/L) được nhận vào trong một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược (thời gian điều trị trung bình khoảng 9 tháng) trong số các bệnh nhân mà tình trạng suy tim xấu hơn, các tác dụng không mong muốn sau xuất hiện ở các bệnh nhân được điều trị tolvaptan ở tỷ lệ nhiều hơn ít nhất 2% so với giả dược: tử vong (tolvaptan 42%, giả dược 38%), buồn nôn (tolvaptan 21%, giả dược 16%), khát (tolvaptan 12%, giả dược 2%), khô miệng (tolvaptan 7%, giả dược 2%) và chứng đái nhiều hoặc đái rắt (tolvaptan 4%, giả dược 1%).

Xuất huyết đường tiêu hóa ở bệnh nhân xơ gan:

Ở những bệnh nhân bị xơ gan được điều trị bằng tolvaptan trong các thử nghiệm hạ Natri máu, xuất huyết tiêu hóa đã được báo cáo trên 6 trong số 63 (10%) bệnh nhân được điều trị tolvaptan và 1 trong số 57 (2%) bệnh nhân dùng giả dược.

Các tác dụng không mong muốn sau xuất hiện ở < 2% trên số bệnh nhân bị giảm Natri máu được điều trị bằng SAMSCA và ở tỷ lệ lớn hơn giả dược trong các nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược (N=607 tolvaptan, N=518 giả dược) hoặc ở < 2% trên số bệnh nhân trong thử nghiệm không có đối chứng của các bệnh nhân bị hạ Natri máu (N=111) và không được đề cập trong nhãn thuốc.

Rối loạn hệ bạch huyết và máu: đông máu nội mạch lan tỏa

Rối loạn tim: huyết khối trong tim, rung thất

Xét nghiệm: kéo dài thời gian prothrombin

Rối loạn đường tiêu hóa: viêm đại tràng do thiếu máu

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hoá: nhiễm toan xeton do đái tháo đường

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: globin cơ niệu kịch phát

Hệ thần kinh: tai biến mạch máu não

Rối loạn thận tiết niệu: xuất huyết niệu đạo

Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản (ở phụ nữ): xuất huyết âm đạo

Rối loạn trung thất, ngực, hệ hô hấp: tắc mạch phổi, suy hô hấp

Rối loạn mạch: chứng huyết khối tĩnh mạch sâu

2. Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

Các tác dụng không mong muốn sau đã được ghi nhận trong quá trình SAMSCA được lưu hành sử dụng. Do các tác dụng không mong muốn được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số không biết số lượng chính xác nên không biết được tần suất hoặc xác định được mối liên quan với việc sử dụng thuốc.

Thần kinh: Hội chứng hủy myelin thẫm thẩu

Xét nghiệm: Tăng Natri máu

Loại bỏ lượng nước tự do thừa trong cơ thể làm tăng độ thẩm thấu huyết thanh và nồng độ Natri máu. Tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng tolvaptan, đặc biệt là những bệnh nhân có mức Natri máu trở về bình thường, nên tiếp tục được theo dõi để đảm bảo lượng Natri máu vẫn ở trong giới hạn bình thường. Nếu thấy Natri máu cao, nên giảm liều hoặc tạm ngừng sử dụng tolvaptan, kết hợp với dùng nước hoặc truyền. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở các bệnh nhân bị giảm Natri máu, tăng Natri máu đã được báo cáo như là một tác dụng không mong muốn ở 0,7% số bệnh nhân dùng tolvaptan so với 0,6% số bệnh nhân dùng giả dược; phân tích các số liệu trong phòng thí nghiệm chỉ ra rằng tỷ lệ bị tăng Natri máu là 1,7% ở các bệnh nhân dùng tolvaptan so với 0,8% ở các bệnh nhân dùng giả dược.

Thông báo cho bác sĩ bất kỳ tác dụng không mong muốn nào xảy ra khi dùng thuốc.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Dược động học của tolvaptan sau khi dùng các liều đơn lên đến 480 mg và các đa liều lên đến 300 mg 1 lần/ngày đã được khảo sát trên người khỏe mạnh. Diện tích dưới đường cong (AUC) tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Tuy nhiên, sau khi sử dụng liều ≥ 60 mg, C_{max} tăng ít hơn so với tỷ lệ tăng của liều dùng. Các đặc tính dược động học của tolvaptan cố định, với trạng thái tỷ lệ ổn định của đối hình S-(-) đến R-(+) ở khoảng 3. Sinh khả dụng tuyệt đối của tolvaptan khoảng 56%. Ít nhất 40% liều được hấp thu là tolvaptan hoặc chất chuyển hoá. Nồng độ đỉnh của tolvaptan ở khoảng giữa 2 và 4 giờ sau uống thuốc. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của tolvaptan. Số liệu *in vitro* chỉ ra rằng tolvaptan là chất nền và chất ức chế của P-gp. Tolvaptan gắn kết nhiều với protein huyết tương (99%) và phân bố trong thể tích biểu kiến 3 L/kg. Nhìn chung, tolvaptan được bài tiết hoàn toàn bởi đường không qua thận và chủ yếu được chuyển hoá bởi CYP 3A. Sau liều uống, độ thanh thải khoảng 4 mL/phút/kg và thời gian bán thải pha cuối khoảng 12 giờ. Hệ số tích lũy của tolvaptan với chế độ liều ngày một lần là 1,3 và nồng độ đáy $\leq 16\%$ của nồng độ đỉnh, gợi ý thời gian bán thải thấp hơn 12 giờ. Có sự thay đổi giữa các chủ thể về nồng độ đỉnh và trung bình của tolvaptan với hệ số phần trăm của sự thay đổi trong khoảng 30 đến 60%.

Ở các bệnh nhân bị giảm Natri máu độ thanh thải của tolvaptan giảm còn khoảng 2 mL/phút/kg. Suy gan trung bình hoặc nặng hoặc suy tim sung huyết làm giảm độ thanh thải và tăng thể tích phân bố của tolvaptan, nhưng không thay đổi tương ứng liên quan dấu hiệu lâm sàng. Phơi nhiễm hoặc phản ứng với tolvaptan ở các đối tượng có độ thanh thải creatinin trong khoảng từ 79 đến 10 mL/phút và các bệnh nhân chức năng thận bình thường không khác nhau.

Trong một nghiên cứu ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trong khoảng 10 - 124 mL/phút dùng một liều đơn tolvaptan 60 mg, AUC và C_{max} của tolvaptan huyết tương thấp hơn một nửa ở những bệnh nhân bị suy thận nặng có liên quan đối chứng. Đỉnh Natri máu đạt 5 – 6 mEq/L, không phụ thuộc vào chức năng thận, nhưng tác dụng khởi đầu và bổ sung của tolvaptan đến mức Natri máu sẽ chậm hơn ở những bệnh nhân bị suy thận nặng.

DƯỢC LỰC HỌC

1. Cơ chế tác dụng

Tolvaptan là chất đối kháng thụ thể V_2 vasopressin chọn lọc với ái lực với thụ thể V_2 gấp 1,8 lần so với vasopressin arginine tự nhiên. Ái lực tolvaptan với thụ thể V_2 lớn hơn gấp 29 lần so với thụ thể V_{1a} . Khi uống thuốc với liều từ 15 đến 60 mg tolvaptan gây đối kháng tác dụng của vasopressin và làm tăng bài tiết nước tiểu dẫn đến tăng độ thanh thải nước tự do (aquaresis), giảm nồng độ thẩm thấu nước tiểu, và làm tăng nồng độ Natri huyết thanh. Bài xuất Natri và Kali qua nước tiểu và nồng độ Kali huyết thanh không thay đổi đáng kể. Các chất chuyển hoá của tolvaptan không hoặc có tác dụng đối kháng yếu với thụ thể V_2 ở người so với tolvaptan.

Nồng độ của AVP tự nhiên trong huyết thanh có thể tăng (trung bình 2-9 pg/mL) khi dùng tolvaptan.

2. Dược lực học

Ở các đối tượng khỏe mạnh khi uống liều đơn SAMSCA 60 mg, tác dụng lợi tiểu và tăng Natri xuất hiện trong vòng 2-4 giờ sau uống thuốc. Định tác dụng tăng khoảng 6 mEq Natri huyết thanh và tăng khoảng 9 mL/phút tỷ lệ bài xuất nước tiểu đạt được trong vòng 4 đến 8 giờ sau uống thuốc; do đó, tác dụng dược lý chậm sau so với nồng độ tolvaptan trong huyết thanh. Khoảng 60% định tác dụng trên Natri huyết thanh được duy trì liên tục 24 giờ sau khi uống thuốc, nhưng tỷ lệ bài xuất nước tiểu ở thời điểm này thì không được nâng lên nữa. Các liều cao hơn 60 mg tolvaptan không làm tăng tác dụng lợi tiểu hay Natri huyết thanh hơn nữa. Tác dụng của tolvaptan trong các khoảng liều khuyến cáo là từ 15 đến 60 mg dùng ngày một lần để hạn chế tác dụng lợi tiểu và kết quả làm tăng nồng độ Natri.

Trong nghiên cứu đa liều, có đối chứng với giả dược và hoạt chất, song song, mù đôi (tolvaptan và giả dược) về tác dụng của tolvaptan lên khoảng QTc, 172 người khỏe mạnh dùng ngẫu nhiên tolvaptan 30 mg, tolvaptan 300mg, giả dược hoặc moxifloxacin 400 mg ngày 1 lần. Ở hai liều 30 mg và 300 mg, không có tác dụng đáng kể của tolvaptan đến khoảng QTc ở ngày 1 và ngày 5. Ở liều 300 mg, định tolvaptan huyết thanh cao hơn gấp khoảng 4 lần định ở liều 30 mg. Moxifloxacin tăng khoảng QTc 12 ms vào lúc 2 giờ sau khi uống thuốc ngày 1 và 17 ms vào lúc 1 giờ sau khi uống thuốc ngày 5, cho thấy rằng nghiên cứu đã được thiết kế và kiểm soát hợp lý để phát hiện ra tác dụng của tolvaptan lên khoảng QT.

ĐỘC TÍNH PHI LÂM SÀNG:

Ung thư, đột biến gen, giảm khả năng sinh sản

Cho uống tolvaptan trong hai năm với chuột cống đực và chuột cống cái với liều lên đến 1000 mg/kg/ngày (gấp 162 lần liều tối đa khuyến cáo dùng cho người [MRHD] dựa trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể), và chuột nhắt đực ở liều lên đến 60 mg/kg/ngày (gấp 5 lần MRHD) và chuột nhắt cái ở liều lên đến 100 mg/kg/ngày (8 lần MRHD) không làm tăng tỷ lệ mắc các khối u.

Tolvaptan cho kết quả âm tính khi xét nghiệm độc tính gen trong hệ thống xét nghiệm *in vitro* (định lượng đột biến vi khuẩn và xét nghiệm bất thường nhiễm sắc thể trong các tế bào nguyên bào sợi ở phổi chuột đồng Trung Quốc) và *in vivo* (định lượng vi nhân chuột cống).

Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản trong đó những con chuột cống đực và cái được cho uống tolvaptan với liều 100, 300 hoặc 1000 mg/kg/ngày, mức liều cao nhất có liên quan với việc giảm đáng kể thể vàng và mô cấy so với mẫu chứng.

Độc tính về sinh sản và phát triển:

Ở chuột cống mang thai, việc cho uống tolvaptan với liều 10, 100 và 1000 mg/kg/ngày trong thời gian hình thành các cơ quan bào thai có liên quan với giảm tăng trọng lượng cơ thể chuột mẹ và giảm tiêu thụ thực phẩm ở mức liều 100 và 1000 mg/kg/ngày, và giảm trọng lượng của thai nhi và chậm hóa xương của bào thai ở mức liều 1000 mg/kg/ngày (gấp 162 lần MRHD dựa trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể). Việc cho uống tolvaptan với liều 100, 300 và 1000 mg/kg/ngày ở thỏ mang thai trong thời gian hình thành các cơ quan có liên quan với giảm tăng trọng lượng cơ thể của thỏ mẹ và giảm tiêu thụ thực phẩm ở tất cả các liều, và gây sảy thai ở liều trung bình và liều cao. Ở mức liều 1000 mg/kg/ngày (gấp 324 lần MRHD), đã quan sát thấy có tăng tỷ lệ thai lưu, mắt nhỏ, mí mắt mờ, hở hàm ếch, ngăn chi, dị tật xương. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt của SAMSCA ở phụ nữ mang thai. SAMSCA nên được sử dụng trong thai kỳ nếu lợi ích đưa lại là cao hơn nguy cơ cho thai nhi.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG:

Hạ natri máu:

Trong hai nghiên cứu đa trung tâm, có đối chứng với giả dược, mù đôi (SALT-1 và SALT-2), tổng cộng 424 bệnh nhân bị giảm Natri máu có tăng thể tích và bình thể tích (Natri huyết thanh < 135

mEq/L) do nhiều nguyên nhân cơ bản (suy tim, xơ gan, hội chứng tiết hóc môn chống bài niệu không thích hợp [SIADH] và các bệnh khác) được điều trị trong 30 ngày với tolvaptan hoặc giả dược, sau đó theo dõi thêm 7 ngày sau khi dùng thuốc. Bệnh nhân có triệu chứng, bệnh nhân có thể phải bổ sung muối trong quá trình điều trị, bệnh nhân hạ Natri máu cấp tính và thoáng qua liên quan đến chấn thương đầu hoặc bệnh nhân sau mổ và bệnh nhân hạ Natri máu cơ bản do quá khát, suy thượng thận không kiểm soát hoặc suy giáp không kiểm soát đã được loại trừ. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để uống hoặc giả dược (N = 220) hoặc tolvaptan (N = 223) ở liều uống khởi đầu 15 mg mỗi ngày một lần. Nồng độ Natri huyết thanh trung bình lúc bắt đầu vào nghiên cứu là 129 mEq/L. Hạn chế dịch là có thể tránh được nếu có thể trong 24 giờ đầu tiên điều trị để tránh sự điều chỉnh quá nhanh chóng của Natri huyết thanh, và trong 24 giờ đầu tiên điều trị 87% bệnh nhân không có hạn chế dịch. Sau đó, bệnh nhân có thể tiếp tục hoặc khởi đầu hạn chế dịch (được xác định là lượng dịch uống hàng ngày $\leq 1,0$ lít/ngày) như đã nêu ra về mặt lâm sàng.

Liều tolvaptan có thể được tăng lên mỗi 24 giờ đến 30 mg mỗi ngày một lần, sau đó đến 60 mg mỗi ngày một lần, cho đến khi một trong hai hoặc liều tối đa 60 mg hoặc Natri máu bình thường (Natri huyết thanh > 135 mEq/L) đã đạt được. Nồng độ Natri huyết thanh đã được xác định 8 giờ sau khi bắt đầu uống thuốc và hàng ngày cho đến 72 giờ, trong thời gian đó chuẩn độ đã được hoàn thành. Việc điều trị được duy trì trong 30 ngày và đánh giá Natri huyết thanh vào các ngày 11, 18, 25 và 30. Vào ngày kết thúc nghiên cứu, tất cả các bệnh nhân trước đó điều trị hạ Natri máu đã được đánh giá lại sau 7 ngày. Tiêu chí chính cho những nghiên cứu này là mức AUC trung bình hàng ngày cho sự thay đổi Natri huyết thanh từ đường cơ sở đến ngày thứ 4 và từ đường cơ sở đến ngày thứ 30 ở bệnh nhân có Natri huyết thanh dưới 135 mEq/L. So với giả dược, tolvaptan gây ra một sự gia tăng lớn hơn về mặt thống kê mức Natri huyết thanh ($p < 0,0001$) trong cả hai giai đoạn trong cả hai nghiên cứu (xem bảng 2). Đối với những bệnh nhân có Natri huyết thanh < 130 mEq/L hoặc < 125 mEq/L, tác dụng tại ngày thứ 4 và ngày thứ 30 vẫn có ý nghĩa (xem Bảng 2). Tác dụng này cũng đã được nhìn thấy trên tất cả các nhóm bệnh (ví dụ như CHF, xơ gan, SIADH / khác).

Bảng 2. Tác dụng điều trị với tolvaptan 15 mg/ngày đến 60 mg/ngày

	Tolvaptan 15 mg/ngày- 60 mg/ngày	Giả dược	Tác dụng dự kiến (95% CI)
Bệnh nhân có mức Natri huyết thanh < 135 mEq/L (quần thể ITT)			
Thay đổi huyết thanh trung bình hàng ngày $[Na^+]$ AUC cơ sở đến ngày 4 (mEq/L) Trung bình (SD) N	4,0 (2,8) 213	0,4 (2,4) 203	3,7 (3,3-4,2) $p < 0,0001$
Thay đổi huyết thanh trung bình hàng ngày $[Na^+]$ AUC cơ sở đến ngày 30 (mEq/L) Trung bình (SD) N	6,2 (4,0) 213	1,8 (3,7) 203	4,6 (3,9-5,2) $p < 0,0001$
% bệnh nhân cần hạn chế dịch*	14% 30/215	25% 51/206	$p < 0,01$
Phân nhóm có mức Natri huyết thanh < 130 mEq/L			
Thay đổi huyết thanh trung bình hàng ngày $[Na^+]$ AUC cơ sở đến ngày 4 (mEq/L) Trung bình (SD) N	4,8 (3,0) 110	0,7 (2,5) 105	4,2 (3,5-5,0) $p < 0,0001$

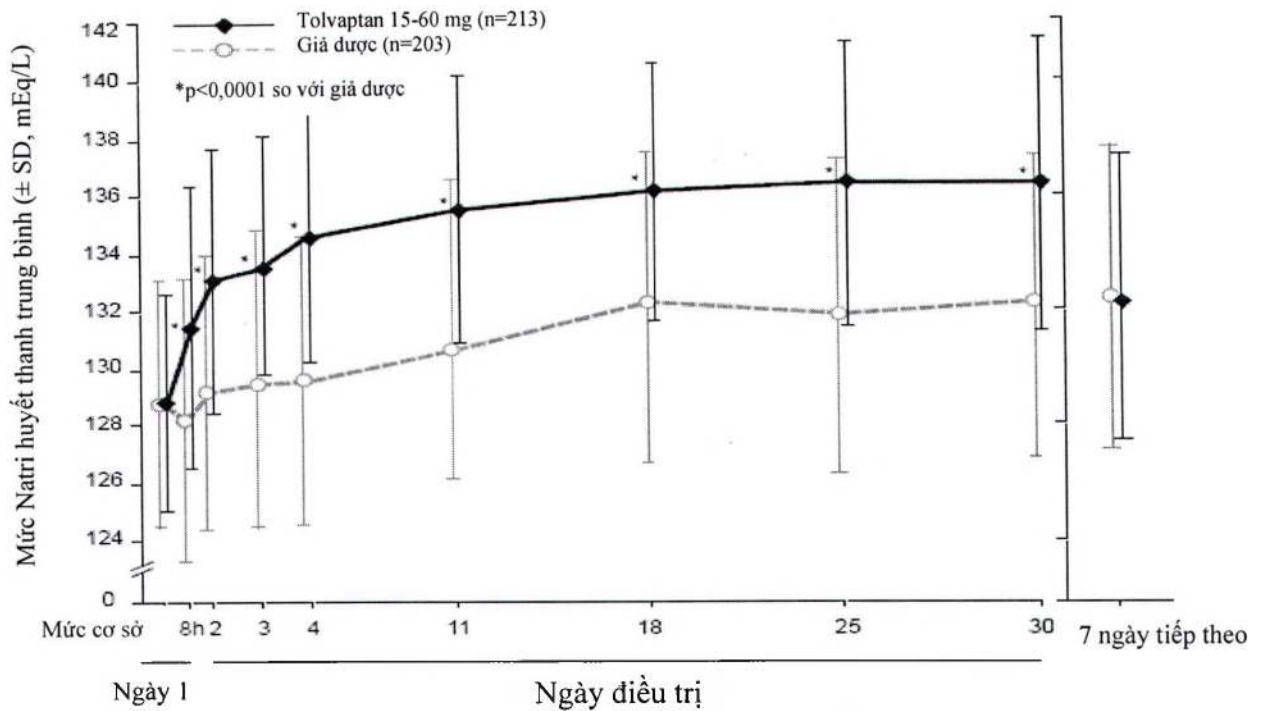
Thay đổi huyết thanh trung bình hàng ngày $[Na^+]$ AUC cơ sở đến ngày 30 (mEq/L) Trung bình (SD) N	7,9 (4,1) 110	2,6 (4,2) 105	5,5 (4,4-6,5) $p < 0,0001$
% bệnh nhân cần hạn chế dịch*	19% 21/110	36% 38/106	$p < 0,01$
Phân nhóm có mức Natri huyết thanh < 125 mEq/L			
Thay đổi huyết thanh trung bình hàng ngày $[Na^+]$ AUC cơ sở đến ngày 4 (mEq/L) Trung bình (SD) N	5,7 (3,8) 26	1,0 (1,8) 30	5,3 (3,8-6,9) $p < 0,0001$
Thay đổi huyết thanh trung bình hàng ngày $[Na^+]$ AUC cơ sở đến ngày 30 (mEq/L) Trung bình (SD) N	10,0 (4,8) 26	4,1 (4,5) 30	5,7 (3,1-8,3) $p < 0,0001$
% bệnh nhân cần hạn chế dịch*	35% 9/26	50% 15/30	$p = 0,14$

*Hạn chế dịch được xác định là < 1 L/ngày vào bất cứ lúc nào trong thời gian điều trị

Ở những bệnh nhân hạ Natri máu (được xác định là < 135 mEq/L), nồng độ Natri huyết thanh tăng lên đến một mức độ lớn hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị tolvaptan so với bệnh nhân dùng giả dược điều trị càng sớm 8 giờ sau liều đầu tiên, và sự thay đổi đã được duy trì trong 30 ngày. Tỷ lệ bệnh nhân cần hạn chế chất lỏng (được xác định là ≤ 1 L/ngày vào bất cứ lúc nào trong thời gian điều trị) cũng ít hơn đáng kể ($p < 0,01$) ở nhóm uống tolvaptan (30/215, 14%) so với nhóm dùng giả dược (51/206, 25%).

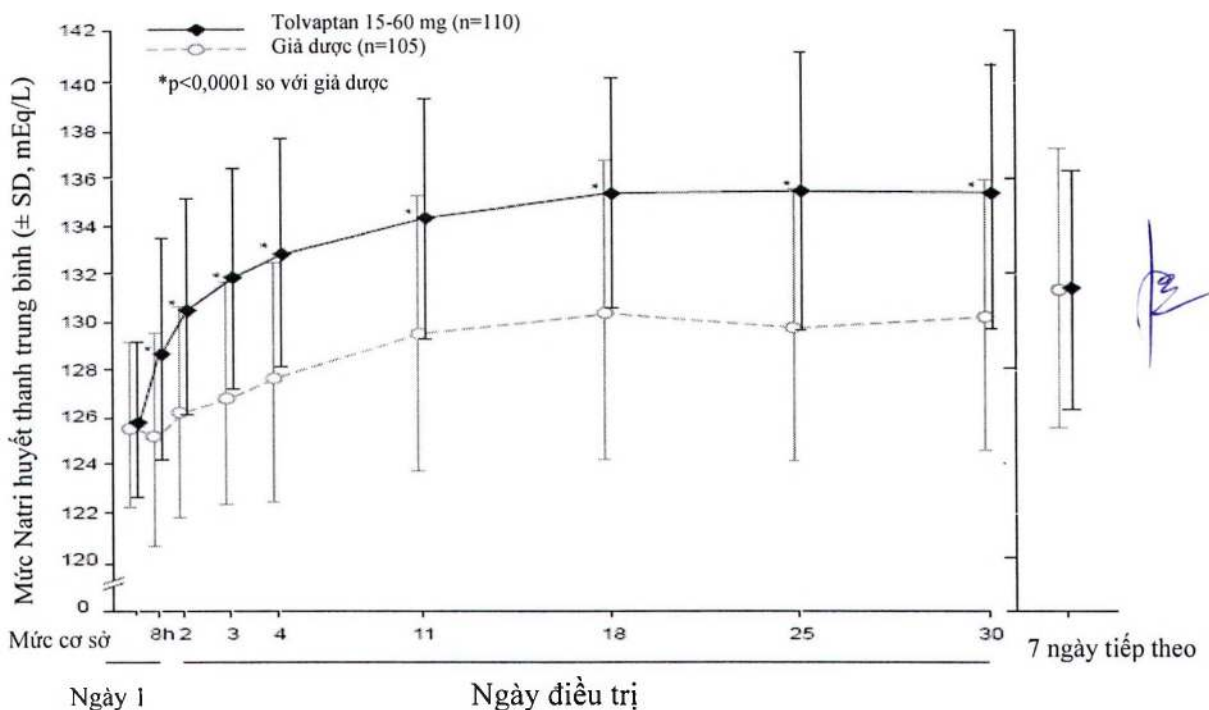
Hình 1 cho thấy sự thay đổi so với ban đầu mức Natri huyết thanh ở những bệnh nhân có Natri huyết thanh < 135 mEq/L. Trong thời gian 7 ngày kể từ ngày ngừng uống tolvaptan, nồng độ Natri huyết thanh ở những bệnh nhân được uống tolvaptan giảm xuống mức tương tự như những bệnh nhân dùng giả dược.

Hình 1: Dữ liệu các nghiên cứu SALT: Phân tích mức Natri huyết thanh trung bình ($\pm$ SD, mEq/L) ở những bệnh nhân có mức Natri huyết thanh < 135 mEq/L



*giá trị $p < 0,0001$ cho tất cả các lần kiểm tra trong thời gian uống tolvaptan so với giả dược

Hình 2: Dữ liệu các nghiên cứu SALT: Phân tích mức Natri huyết thanh trung bình ($\pm$ SD, mEq/L) ở những bệnh nhân có mức Natri huyết thanh < 130 mEq/L

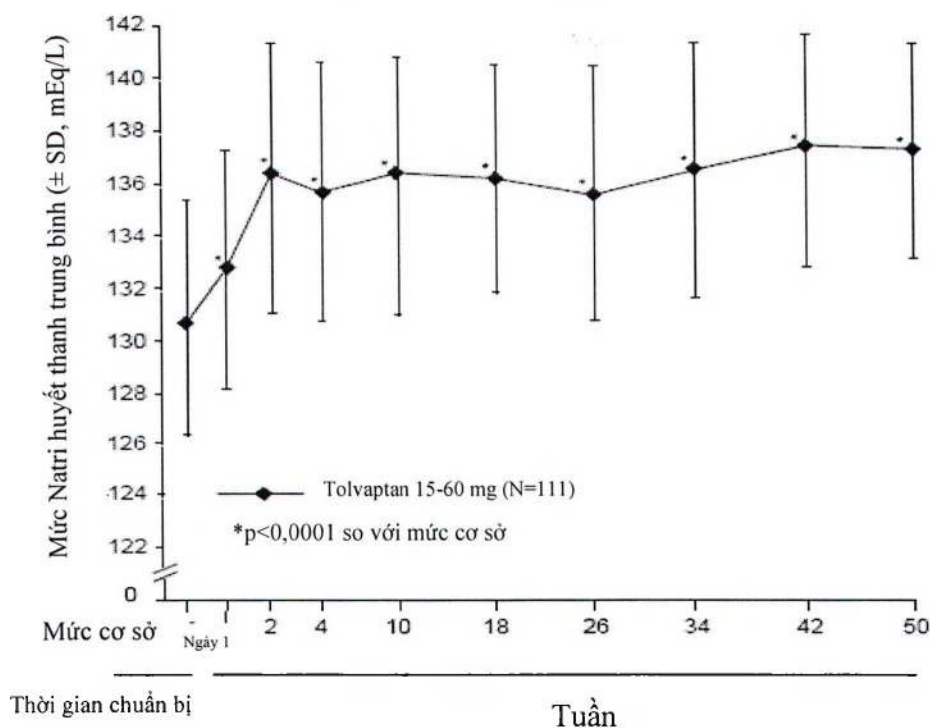


*giá trị $p < 0,0001$ cho tất cả các lần kiểm tra trong thời gian uống tolvaptan so với giả dược

Trong nghiên cứu mở SALTWATER, 111 bệnh nhân, 94 trong số họ bị giảm Natri máu (Natri huyết thanh < 135 mEq/L), trước đây đã điều trị bằng tolvaptan hoặc giả dược đã được sử dụng tolvaptan với chế độ đã chỉnh liều (15 đến 60 mg mỗi ngày một lần) sau khi đã được chăm sóc tiêu chuẩn trở lại trong ít nhất 7 ngày. Đến thời điểm này, nồng độ Natri huyết thanh của họ đã giảm

xuống mức ở trong khoảng giữa mức ban đầu của họ và mức sau khi dùng giả dược. Khi bắt đầu điều trị, nồng độ Natri huyết thanh trung bình tăng lên mức giống như mức đã quan sát thấy trước đây khi được điều trị bằng tolvaptan, và được duy trì trong ít nhất một năm. Hình 3 cho thấy các kết quả từ 111 bệnh nhân tham gia nghiên cứu SALTWATER.

Hình 3: SALTWATER: Phân tích mức Natri huyết thanh trung bình ($\pm$ SD, mEq/L)



*giá trị $p < 0,0001$ cho tất cả các lần kiểm tra trong thời gian uống tolvaptan so với mức cơ sở

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ QUÁ LIỀU:

Các liều đơn từ 480 mg và liều đa từ 300 mg ngày 1 lần trong 5 ngày được dung nạp tốt trong các nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh. Không có thuốc giải độc cụ thể độc tính của tolvaptan. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều cấp có thể được dự đoán dựa vào các tác dụng dược lý: tăng nồng độ Natri huyết thanh, đa niệu, khát nước, và mất nước/giảm lưu lượng máu.

LD₅₀ uống của tolvaptan ở chuột cống và chó > 2000 mg/kg. Không có trường hợp nào chết ở chuột cống hoặc chó khi uống các liều đơn 2000 mg/kg (liều lớn nhất có thể). Liều đơn uống 2000 mg/kg gây chết ở chuột nhắt, và dấu hiệu nhiễm độc ở chuột nhắt bị tác động bao gồm giảm tính vận động, đi loạng choạng, rung mình và giảm thân nhiệt.

Nếu xảy ra quá liều, sự đánh giá mức độ độc là một bước đầu tiên rất quan trọng. Nên xem xét kỹ chi tiết và tiền sử quá liều, và bệnh nhân nên được khám kiểm tra. Khả năng sử dụng phối hợp nhiều thuốc nên được cân nhắc.

Nên phối hợp chăm sóc hỗ trợ và điều trị triệu chứng, với hệ hô hấp, ECG và kiểm soát huyết áp và bổ sung nước/chất điện giải nếu cần. Nên tiên lượng trước tác dụng lợi tiểu mạnh và kéo dài, nếu bù dịch bằng đường uống không đủ, nên thay thế bằng các dung dịch nhược trương dùng đường tĩnh mạch, đồng thời kiểm soát chặt chẽ cân bằng dịch và các chất điện giải.

Nên kiểm soát ECG ngay lúc đầu và tiếp tục cho đến khi thông số ECG ở trong giới hạn bình thường. Sự thâm tách có thể không có hiệu quả trong việc loại bỏ tolvaptan do nó có ái lực cao với protein huyết thanh người (> 99%). Nên tiếp tục giám sát và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

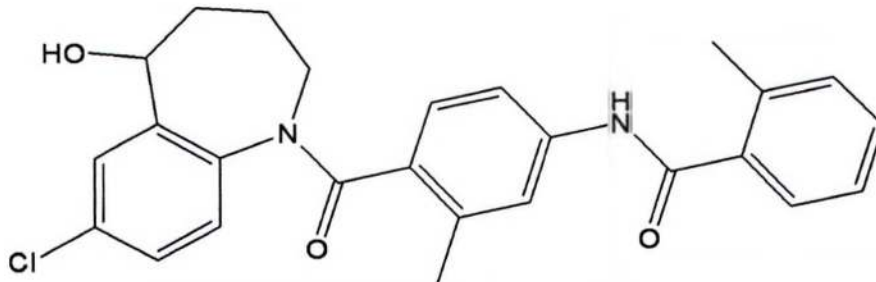
MÔ TẢ:

Tolvaptan có tên hóa học là $(\pm)$ -4'-[(7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-5-hydroxy-1H-1-benzazepin-1-yl) carbonyl]-*o*-tolu-*m*-toluidide.

Công thức phân tử: $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$

Trọng lượng phân tử: 448,94.

Công thức cấu tạo:



ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

NHÀ SẢN XUẤT: Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

27, Jeyakongdan 3-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng