



Rx

TADASARTAN 40MG

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

THÀNH PHẦN

TADASARTAN 40 MG

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Valsartan 40 mg

Tá dược: Cellulose, microcrystalline & silica, colloidal anhydrous; crospovidone type A; sorbitol; magnesium carbonate & starch, pregelatinised; povidone (K-25); sodium stearyl fumarate; maize starch, pregelatinized; silica, colloidal anhydrous; sodium laurilsulphate; Opadry OY-L-28900 (bao gồm: lactose monohydrate, hypromellose 15cp, titanium dioxide (E 171), macrogol 4000); yellow iron oxide (E172).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

TADASARTAN 40 MG: Viên nén bao phim màu vàng, hình trụ, có khắc vạch trên một mặt, hai mặt lồi.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp.

Suy tim

Điều trị suy tim (độ II-IV theo phân loại của Hiệp hội Tim New York - NYHA) ở bệnh nhân người lớn đang điều trị chuẩn với thuốc lợi tiểu, digitalis kèm với hoặc thuốc chẹn beta hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) nhưng không phải dùng cả hai; không bắt buộc có tất cả điều trị chuẩn này.

Valsartan cải thiện tỷ lệ mắc bệnh ở những bệnh nhân này, chủ yếu qua việc làm giảm thời gian nhập viện do suy tim. Valsartan còn làm chậm sự tiến triển suy tim, cải thiện độ suy tim chức năng theo phân loại của NYHA, cải thiện phân suất tống máu, giảm dấu hiệu và triệu chứng của suy tim và cải thiện chất lượng sống so với khi dùng giả dược (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Nhồi máu cơ tim gần đây

Valsartan được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân có triệu chứng suy tim ổn định về mặt lâm sàng hoặc suy giảm chức năng tâm thu thất trái không triệu chứng sau nhồi máu cơ tim gần đây (12 giờ - 10 ngày) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Tăng huyết áp

Liều khuyến cáo của valsartan là 80mg hoặc 160mg viên nén bao phim, 1 lần/ngày, không phân biệt chủng tộc, tuổi hoặc giới tính. Tác dụng điều trị tăng huyết áp thể hiện rõ trong vòng 2 tuần và tác dụng tối đa ghi nhận được sau 4 tuần. Ở những bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng, có thể tăng liều hàng ngày đến 320mg viên nén bao phim hoặc có thể thêm thuốc lợi tiểu.

Cũng có thể dùng valsartan với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Suy tim

Liều khởi đầu khuyến cáo của valsartan là 40mg viên nén bao phim, 2 lần/ngày. Tăng liều lên đến 80mg-160mg, 2 lần/ngày ở bệnh nhân dung nạp được liều cao nhất này. Cần xem xét giảm liều của thuốc lợi tiểu dùng đồng thời. Liều tối đa/ngày được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng là 320mg chia làm nhiều lần.

Khi đánh giá bệnh nhân bị suy tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận.

Nhồi máu cơ tim gần đây

Điều trị có thể bắt đầu sớm 12 giờ sau khi bị nhồi máu cơ tim. Sau liều khởi đầu 20mg, 2 lần/ngày, điều trị bằng valsartan nên được điều chỉnh thành 40mg, 80mg và 160mg viên nén bao phim, 2 lần/ngày trong các tuần sau. Liều khởi đầu được cho bằng viên nén 40mg có thể bẻ được.

Liều đích tối đa là 160mg, 2 lần/ngày. Nói chung, bệnh nhân được khuyến cáo đạt được mức liều 80mg, 2 lần/ngày 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị và liều đích tối đa đạt được sau 3 tháng, dựa trên sự dung nạp của bệnh nhân đối với valsartan trong suốt thời gian tăng liều. Nếu xảy ra hạ huyết áp triệu chứng hoặc rối loạn chức năng thận cần xem xét giảm liều.

Valsartan có thể dùng ở bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc khác sau nhồi máu cơ tim ví dụ thuốc làm tan huyết khối, acid acetylsalicylic, thuốc chẹn beta hoặc các statin.

Khi đánh giá bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận.

LƯU Ý đối với tất cả chỉ định: Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc bệnh nhân bị suy gan không do đường mật và không bị ứ mật.

Sử dụng ở trẻ em và thiếu niên

Độ an toàn và hiệu quả của valsartan chưa được xác định ở trẻ em và thiếu niên (dưới 18 tuổi).

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinine > 10ml/phút.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan

Liều dùng không được vượt quá 80mg cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình không kèm theo tắc mật.

Cách dùng

Valsartan nên uống cách xa bữa ăn và nên dùng kèm với nước.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Không có yêu cầu đặc biệt.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Được biết quá mẫn cảm với valsartan hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Phụ nữ có thai (xem phần PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

Sử dụng đồng thời thuốc đối vận thụ thể angiotensin (ARB) - bao gồm valsartan - hoặc thuốc ức chế men chuyển (ACEI) với aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC, mục Thuốc phong tỏa kép hệ Renin angiotensin RAS).

Bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan nặng, xơ gan ứ mật.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Tăng kali máu

Một số bệnh nhân suy tim đã tăng kali. Những hiện tượng này thường nhẹ và thoáng qua, và có nhiều khả năng xảy ra ở bệnh nhân suy thận từ trước. Giảm liều và / hoặc ngưng valsartan có thể được yêu cầu.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các thuốc bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, các sản phẩm thay thế muối chứa kali, hoặc thuốc khác gây tăng nồng độ kali (như heparin, ...). Cần thực hiện theo dõi nồng độ kali một cách thích hợp.

Bệnh nhân bị mất natri và/hoặc mất dịch

Ở những bệnh nhân bị mất natri và/hoặc mất dịch trầm trọng như đang điều trị thuốc lợi tiểu liều cao, có thể gặp hạ huyết áp triệu chứng xảy ra sau khi khởi đầu điều trị bằng valsartan. Mất natri và/hoặc mất dịch cần được điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng valsartan, ví dụ giảm liều thuốc lợi tiểu.

Nếu xảy ra hạ huyết áp, phải đặt bệnh nhân nằm ngửa và nếu cần, truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Có thể tiếp tục điều trị một khi huyết áp đã ổn định.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

Dùng valsartan trong thời gian ngắn cho 12 bệnh nhân bị tăng huyết áp do mạch máu thận thứ phát sau hẹp động mạch thận một bên không gây ra thay đổi đáng kể nào về huyết động học ở thận, creatinine huyết thanh hoặc nitơ urê máu (BUN). Tuy nhiên, vì các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) có thể làm tăng urê máu và creatinine huyết thanh ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên, khuyến cáo theo dõi cả hai thông số trên như là biện pháp an toàn.

Bệnh nhân suy chức năng thận

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy thận. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu về các trường hợp nặng (độ thanh thải creatinine < 10 mL/phút), vì vậy nên thận trọng.

Cần tránh sử dụng thuốc đối vận thụ thể antagonists (ARB) – bao gồm valsartan – hoặc thuốc ức chế men chuyển (ACEI) với aliskiren ở bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận - GFR < 30 mL/phút) (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC, mục Thuốc phong tỏa kép hệ Renin angiotensin RAS).

Bệnh nhân suy gan

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy gan. Valsartan hầu như được bài tiết trong mật dưới dạng không đổi, và bệnh nhân bị bệnh nghẽn mật cho thấy độ thanh thải valsartan thấp hơn (xem

phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Cần thận trọng đặc biệt khi dùng valsartan cho bệnh nhân bị tắc nghẽn đường mật.

Bệnh nhân suy tim/sau nhồi máu cơ tim

Sử dụng valsartan ở những bệnh nhân bị suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim thường dẫn đến giảm phần nào về huyết áp, nhưng việc ngừng dùng valsartan do hạ huyết áp triệu chứng đang diễn biến thường không cần thiết miễn là dùng liều theo đúng chỉ dẫn.

Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân bị suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Là hậu quả của sự ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), các thay đổi về chức năng thận có thể đoán trước được ở những bệnh nhân nhạy cảm. Ở bệnh nhân bị suy tim nặng mà chức năng thận của họ có thể phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone, việc điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) hoặc các thuốc đối vận thụ thể angiotensin có liên quan với thiếu niệu và/hoặc tăng nitơ huyết và (hiếm gặp) suy thận cấp và/hoặc tử vong. Khi đánh giá bệnh nhân bị suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim phải luôn đánh giá chức năng thận.

Ở bệnh nhân bị suy tim, cần thận trọng khi phối hợp ba loại gồm thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc chẹn beta và valsartan (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Phù mạch

Phù mạch, bao gồm sưng thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sưng mắt, môi, cổ họng, và/hoặc lưỡi đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với valsartan, một số những bệnh nhân này trước đây đã từng bị phù mạch khi dùng các thuốc khác bao gồm cả thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Valsartan nên được ngưng ngay lập tức ở những bệnh nhân bị phù mạch, và không nên tái sử dụng valsartan nữa.

Thuốc phong tỏa kép hệ Renin – Angiotensin (RAS)

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời thuốc đối vận thụ thể angiotensin (ARB), bao gồm valsartan, với các thuốc khác phong tỏa hệ RAS như thuốc ức chế men chuyển (ACEI) hoặc Aliskiren (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC, mục Thuốc phong tỏa kép hệ Renin – Angiotensin).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Thuốc phong tỏa kép hệ Renin – Angiotensin (RAS) bao gồm thuốc đối vận thụ thể của Angiotensin, thuốc ức chế men chuyển, hoặc Aliskiren:

Việc sử dụng đồng thời thuốc đối vận với thụ thể Angiotensin, bao gồm valsartan, với các tác nhân khác tác động lên hệ Renin – Angiotensin có liên quan đến gia tăng tỉ lệ tụt huyết áp, tăng kali máu, và thay đổi chức năng thận so với đơn trị liệu. Do đó cần khuyến cáo theo dõi huyết áp, chức năng thận và điện giải ở bệnh nhân dùng valsartan và các thuốc khác tác động lên hệ RAS (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Việc sử dụng đồng thời thuốc đối vận thụ thể Angiotensin (ARB) bao gồm valsartan – hoặc thuốc ức chế men chuyển (ACEI) với aliskiren, cần tránh ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR <30 ml / phút) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Việc sử dụng đồng thời ARB - bao gồm cả valsartan - hoặc ACEI với aliskiren là chống chỉ định với những bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Kali: Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolactone, triamterene, amiloride), các thuốc bổ sung kali hoặc các chất muối thay thế chứa kali hoặc các thuốc có thể làm tăng nồng độ kali khác (như heparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh và ở bệnh nhân suy tim dẫn đến tăng creatinine huyết thanh. Nếu việc dùng đồng thời các thuốc này là cần thiết thì cần phải theo dõi kali huyết thanh.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm nhóm ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (ức chế COX-2): Khi sử dụng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II với các thuốc NSAID, sự giảm hiệu quả hạ huyết áp có thể xảy ra.

Hơn nữa, ở những bệnh nhân cao tuổi, suy giảm thể tích tuần hoàn (bao gồm cả bệnh nhân điều trị lợi tiểu), hoặc có tổn thương chức năng thận, sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ suy giảm trầm trọng chức năng thận. Vì vậy, theo dõi chức năng thận được khuyến cáo khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị ở bệnh nhân sử dụng valsartan dùng đồng thời với NSAID.

Lithium: Tăng có hồi phục nồng độ lithium trong máu và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium với các thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể Angiotensin II bao gồm cả valsartan. Do đó, khuyến khích theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong máu khi dùng kết hợp. Nếu một thuốc lợi tiểu cũng được sử dụng, nguy cơ ngộ độc lithium có thể tăng hơn với valsartan.

Các chất vận chuyển: Kết quả từ một nghiên cứu trong phòng thí nghiệm *in vitro* trên mô gan người cho thấy valsartan là một cơ chất của chất vận chuyển thuốc vào bên trong gan OATP1B1 và chất vận chuyển thuốc ra ngoài gan MRP2. Điều trị đồng thời các chất ức chế chất vận chuyển thuốc vào trong gan (như rifampin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra ngoài gan (ritonavir) có thể làm tăng nồng độ valsartan trong cơ thể.

Vì valsartan không được chuyển hóa ở một mức độ đáng kể, không có khả năng có tương tác thuốc - thuốc với valsartan trên lâm sàng với thuốc cảm ứng hoặc ức chế hệ cytochrome P450. Mặc dù valsartan gắn mạnh vào protein huyết tương, các nghiên cứu *in vitro* không cho thấy tương tác nào ở dạng này với một loạt các phân tử cũng gắn mạnh vào protein huyết tương như diclofenac, furosemide và warfarin.

Tính tương kỵ

Không áp dụng.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có thai

Tóm tắt nguy cơ

Tương tự như bất kỳ loại thuốc nào có tác động trực tiếp trên RAAS, valsartan không được sử dụng trong thời kỳ mang thai (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Do cơ chế tác dụng của các thuốc đối vận angiotensin II, không thể loại trừ nguy cơ đối với thai. Đã ghi nhận tác dụng của các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (nhóm thuốc đặc hiệu tác dụng trên hệ renin-angiotensin-aldosterone) trong

3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ gây tổn thương và chết đối với thai đang phát triển trong tử cung. Hơn nữa, theo các dữ liệu hồi cứu, việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong 3 tháng đầu thai kỳ có liên quan đến nguy cơ tiềm ẩn của những khiếm khuyết ở trẻ sơ sinh. Đã có báo cáo về sảy thai tự phát, ít nước ối và rối loạn chức năng thận ở trẻ mới sinh khi người phụ nữ có thai vô ý dùng valsartan. Nếu phát hiện có thai khi đang điều trị thì phải ngừng valsartan càng sớm càng tốt.

Cần nhắc lâm sàng

Nguy cơ của mẹ và/hoặc phôi thai/thai nhi có liên quan đến bệnh tật

Tăng huyết áp trong thai kỳ làm tăng nguy cơ mắc tiền sản giật, tiểu đường thai kỳ, sinh non và biến chứng khi sinh của mẹ (ví dụ: yêu cầu mổ lấy thai, và xuất huyết sau sinh). Tăng huyết áp làm tăng nguy cơ của thai nhi bị hạn chế tăng trưởng trong tử cung và tử vong trong tử cung.

Nguy cơ của thai nhi/trẻ sơ sinh

Chúng ít nước ối ở phụ nữ có thai dùng thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin trong thai kỳ thứ hai và thai kỳ thứ ba có thể dẫn đến: giảm chức năng thận của thai nhi dẫn đến vô niệu và suy thận, suy phổi thai nhi, biến dạng xương, bao gồm suy sản hộp sọ, hạ huyết áp và tử vong.

Trong trường hợp mẹ vô tình dùng nhầm thuốc nhóm ARB, cần phải xem xét theo dõi thai nhi thích hợp.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng trị liệu ARB nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng tụt huyết áp.

Dữ liệu trên động vật

Trong các nghiên cứu phát triển phôi thai ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ, đã quan sát thấy hiện tượng quái thai liên quan đến độc tính trên mẹ ở chuột cống với liều valsartan 600 mg/kg/ngày, khoảng 6 lần liều tối đa khuyến cáo trên người theo cách tính liều theo mg/m² (tính toán giả định một liều uống 320 mg/ngày trên bệnh nhân 60 kg) và ở thỏ liều 10 mg/kg/ngày, khoảng 0,6 lần liều tối đa khuyến cáo trên người theo cách tính liều theo mg/m² (tính toán giả định một liều uống 320 mg/ngày trên bệnh nhân 60 kg). Không có bằng chứng về độc tính trên mẹ hay hiện tượng quái thai ở chuột nhắt với mức liều lên đến 600 mg/kg/ngày, xấp xỉ 9 lần liều tối đa khuyến cáo trên người theo cách tính liều theo mg/m² (tính toán giả định một liều uống 320 mg/ngày trên bệnh nhân 60 kg).

Cho con bú

Chưa rõ có phải valsartan được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do valsartan được bài tiết vào sữa của chuột cống nuôi con bú, không khuyến dùng valsartan ở bà mẹ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản ở nam và nữ giới

Tương tự như bất cứ loại thuốc nào tác động trực tiếp trên hệ RAAS, valsartan không nên được sử dụng ở phụ nữ có dự định có thai. Nhân viên y tế khi kê đơn bất kỳ hoạt chất nào tác động lên hệ RAAS nên tư vấn cho phụ nữ có khả năng sinh sản về nguy cơ tiềm ẩn của các hoạt chất này trong thai kỳ.

Khả năng sinh sản

Không có thông tin về tác động của valsartan trên khả năng sinh sản của con người. Các nghiên cứu ở chuột không hiển thị bất kỳ ảnh hưởng nào của valsartan về khả năng sinh sản.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHILAI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC

Cũng như các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN KHI DÙNG THUỐC

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng trên bệnh nhân bị tăng huyết áp, tần suất chung bị các tác dụng phụ (ADRs) được so sánh với giả dược và phù hợp với tính chất dược lý của valsartan. Tần suất của các tác dụng phụ không liên quan đến liều dùng hoặc thời gian điều trị và cũng cho thấy không có liên quan với giới tính, tuổi tác hoặc chủng tộc.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất với quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) bao gồm cả các báo cáo lẻ tẻ. Với mỗi nhóm tần suất, các tác dụng phụ được xếp loại theo thứ tự độ nghiêm trọng giảm dần.

Không rõ (Tần suất không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1: Tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân bị tăng huyết áp

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết	
Không rõ	Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu
Rối loạn về hệ miễn dịch	
Không rõ	Quá mẫn cảm bao gồm bệnh huyết thanh
Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng	
Không rõ	Tăng kali huyết, hạ natri huyết
Rối loạn về tai và mê đạo	
Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn về mạch máu	
Không rõ	Viêm mạch máu
Rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp	Ho
Rối loạn về tiêu hóa	
Ít gặp	Đau bụng
Rối loạn về gan mật	
Không rõ	Xét nghiệm chức năng gan bất thường bao gồm tăng bilirubin huyết.
Rối loạn về da và mô dưới da	
Không rõ	Phù mạch, viêm da bóng nước, ban, ngứa
Rối loạn về cơ xương và mô liên kết	
Không rõ	Đau cơ
Rối loạn về thận và tiết niệu	

Không rõ	Giảm chức năng thận và suy thận, tăng creatinine huyết
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Ít gặp	Mệt mỏi

Các biến cố sau đây cũng được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân tăng huyết áp bất kể mối liên quan của chúng với thuốc nghiên cứu: Đau khớp, suy nhược, đau lưng, tiêu chảy, chóng mặt, đau đầu, mất ngủ, giảm dự năng, buồn nôn, phù, viêm họng, viêm mũi, viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm vi rút.

Suy tim và/hoặc sau nhồi máu cơ tim

Độ an toàn được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trên bệnh nhân suy tim và/hoặc sau nhồi máu cơ tim khác với độ an toàn được quan sát thấy ở các bệnh nhân bị tăng huyết áp. Điều này có thể liên quan đến bệnh có sẵn của bệnh nhân. Các tác dụng phụ xảy ra ở các bệnh nhân suy tim và/hoặc sau nhồi máu cơ tim được liệt kê dưới đây.

Bảng 2: Tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân mắc bệnh suy tim và/hoặc sau nhồi máu cơ tim

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết	
Không rõ	Giảm tiểu cầu
Rối loạn về hệ miễn dịch	
Không rõ	Quá mẫn cảm bao gồm bệnh huyết thanh
Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng	
Không rõ	Tăng kali huyết [#]
Rối loạn về hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt, chóng mặt khi thay đổi tư thế
Ít gặp	Ngất, đau đầu
Rối loạn về tai và mê đạo	
Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn về tim	
Ít gặp	Suy tim
Rối loạn về mạch máu	
Thường gặp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng
Không rõ	Viêm mạch máu
Rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp	Ho
Rối loạn về tiêu hóa	
Ít gặp	Buồn nôn, tiêu chảy
Rối loạn về gan mật	
Không rõ	Xét nghiệm chức năng gan bất thường

Rối loạn về da và mô dưới da

Ít gặp	Phù mạch
Không rõ	Viêm da bóng nước, ban, ngứa

Rối loạn về cơ xương và mô liên kết

Không rõ	Đau cơ
----------	--------

Rối loạn về thận và tiết niệu

Thường gặp	Giảm chức năng thận và suy thận
Ít gặp	Suy thận cấp, tăng creatinine huyết
Không rõ	Tăng Urê huyết

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc

Ít gặp	Suy nhược, mệt mỏi
--------	--------------------

Tăng kali huyết (chưa biết tần suất) – theo báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường

Các tác dụng phụ sau đây cũng được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy tim và/hoặc sau nhồi máu cơ tim bất kể mối liên quan của chúng với thuốc nghiên cứu: Đau khớp, đau bụng, đau lưng, mất ngủ, bất lực, giảm bạch cầu trung tính, phù, viêm họng, viêm mũi, viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm vi rút.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Quá liều với valsartan có thể gây hạ huyết áp rõ rệt, đưa đến giảm tri giác, trụy tuần hoàn và/hoặc sốc. Nếu mới uống thuốc, cần gây nôn. Mặt khác, điều trị thường dùng là truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương.

Valsartan không chắc được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc đối vận angiotensin II, đơn chất

Mã ATC: C09C A03.

Cơ chế tác động

Hormone có hoạt tính của hệ renin-angiotensin-aldosterone là angiotensin II, được hình thành từ angiotensin I qua men chuyển angiotensin. Angiotensin II gắn với các thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào của các mô khác nhau. Nó có tác dụng rộng rãi về sinh lý đặc biệt bao gồm cả sự tham gia trực tiếp và gián tiếp trong việc điều hòa huyết áp. Là một chất co mạch mạnh, angiotensin II gây đáp ứng tăng huyết áp trực tiếp. Ngoài ra, nó còn thúc đẩy giữ natri và kích thích tiết aldosterone.

Valsartan là một thuốc đối vận thụ thể angiotensin II (Ang II) có hoạt tính, mạnh và đặc hiệu dùng đường uống. Nó tác động một cách chọn lọc lên tiểu thụ thể AT₁ chịu trách nhiệm đối với các tác dụng đã biết của angiotensin II. Nồng độ của angiotensin II trong huyết tương tăng lên sau khi thụ thể AT₁ bị ức chế bằng valsartan có thể kích thích thụ thể AT₂ không bị ức chế, có tác dụng làm cân bằng với tác dụng của thụ thể

AT₁. Valsartan không cho thấy bất kỳ hoạt tính đồng vận một phần nào tại thụ thể AT₁ và có ái lực đối với thụ thể AT₁ cao hơn nhiều (gấp khoảng 20.000 lần) so với thụ thể AT₂. Valsartan không ức chế men chuyển angiotensin còn được gọi là kininase II, có tác dụng chuyển angiotensin I thành angiotensin II và thoái biến bradykinin. Vì không có tác dụng trên men chuyển angiotensin và không làm mạnh thêm bradykinin hoặc chất P, các thuốc đối kháng angiotensin II không chắc liên quan với ho. Trong các thử nghiệm lâm sàng trong đó valsartan được so sánh với một thuốc ức chế men chuyển angiotensin, tỷ lệ ho khan thấp hơn đáng kể ($P < 0,05$) ở bệnh nhân điều trị bằng valsartan (2,6%) so với bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (7,9%). Trong một thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân có tiền sử ho khan trong khi đang điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, 19,5% bệnh nhân trong thử nghiệm đã dùng valsartan và 19% bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu thiazide bị ho so với 68,5% bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ($P < 0,05$). Valsartan không gắn vào hoặc không chen các thụ thể khác của hormone hoặc không chen các kênh ion được biết là quan trọng trong việc điều hòa tim mạch.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau uống valsartan đơn liều, nồng độ đỉnh trong huyết tương của valsartan đạt được trong 2-4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 23%. Khi dùng valsartan cùng với thức ăn, diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) trong huyết tương của valsartan giảm 48% mặc dù khoảng 8 giờ sau khi dùng, nồng độ valsartan trong huyết tương tương tự nhau đối với nhóm đã ăn và nhóm nhịn đói. Tuy nhiên, sự giảm về AUC không kèm theo giảm tác dụng điều trị đáng kể trên lâm sàng, vì vậy có thể dùng valsartan cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của valsartan sau khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 17 lít, cho thấy valsartan đó không được phân bố vào các mô rộng rãi. Valsartan gắn mạnh vào protein huyết tương (94-97%), chủ yếu là albumin huyết thanh.

Chuyển hóa sinh học

Valsartan không được chuyển dạng sinh học ở mức độ cao, chỉ khoảng 20% liều dùng được tìm thấy dưới dạng các chất chuyển hóa. Một chất chuyển hóa hydroxy đã được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp (ít hơn 10% AUC valsartan). Chất chuyển hóa này là chất không có tác dụng dược lý.

Thải trừ

Valsartan có dược động học phân rã theo hàm số mũ đa bội ($t_{1/2\alpha} < 1$ giờ và $t_{1/2\beta}$ vào khoảng 9 giờ). Valsartan được chủ yếu là thải trừ qua phân (khoảng 83% liều dùng) và nước tiểu (khoảng 13% liều dùng), chủ yếu là ở dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh lọc trong huyết tương lượng valsartan là khoảng 2 L/h và độ thanh lọc trên thận

là 0,62 L/h (khoảng 30% độ thanh lọc toàn phần). Thời gian bán hủy của valsartan là 6 giờ.

Dược động học của valsartan tuyến tính theo mức liều được thử nghiệm. Không có sự thay đổi về động học của valsartan khi dùng lặp lại, và sự tích lũy thì ít khi dùng liều 1 lần/ngày. Các nồng độ trong huyết tương được thấy tương tự nhau ở nam và nữ.

Thời gian đạt được nồng độ đỉnh trung bình và thời gian bán thải của valsartan ở bệnh nhân suy tim tương tự như đã quan sát ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Các trị số AUC và C_{max} của valsartan tăng một cách tuyến tính và hầu hết tỷ lệ với sự tăng liều khi dùng mức liều trên lâm sàng (40-160 mg, 2 lần/ngày). Hệ số tích lũy trung bình khoảng 1,7. Độ thanh thải biểu kiến của valsartan sau khi uống là khoảng 4,5 lít/giờ. Tuổi tác không ảnh hưởng đến độ thanh thải biểu kiến ở bệnh nhân suy tim.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Đã ghi nhận mức tiếp xúc toàn thân đối với valsartan hơi cao hơn ở một số người cao tuổi so với người trẻ tuổi; tuy nhiên điều này chưa thấy có ý nghĩa nào trên lâm sàng.

Suy giảm chức năng thận

Như có thể gặp đối với một chất mà độ thanh thải thận chỉ chiếm 30% tổng hệ số thanh thải của huyết tương, chưa ghi nhận sự liên quan giữa chức năng thận và mức tiếp xúc toàn thân đối với valsartan. Vì vậy không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Chưa có nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân đang thẩm phân. Tuy nhiên valsartan gắn mạnh vào protein huyết tương và không chắc được loại bỏ bằng thẩm phân.

Suy gan

Khoảng 70% liều hấp thu được bài tiết trong mật chủ yếu dưới dạng thuốc không đổi. Valsartan không trải qua sự biến đổi sinh học mạnh, và mức tiếp xúc toàn thân đối với valsartan có thể không liên quan với mức độ rối loạn chức năng gan. Vì vậy không chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy gan không phải do đường mật hay không phải do sỏi mật. AUC của valsartan đã được ghi nhận khoảng gấp đôi ở bệnh nhân bị xơ gan do mật hoặc nghẽn mật (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Tadasartan 40 mg:

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

Hộp 7 vỉ x 14 viên nén bao phim.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

NHÀ SẢN XUẤT

Laboratorios Liconsa, S.A.

Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind. Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, Spain.

