https://trungtamthuoc.com/

℞ THUỐC KÊ ĐƠN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
DAVIPHARM
MSDN: 3700575898
TX. BẾN CÁT - T. BÌNH DƯƠNG

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

ISAAK-15

Viên nén

ISAAK-30

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén **ISAAK-15** chứa:

Thành phần dược chất:

Tolvaptan..... 15 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, croscarmellose natri, povidon K30, magnesi stearat.

Mỗi viên nén **ISAAK-30** chứa:

Thành phần dược chất:

Tolvaptan..... 30 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, croscarmellose natri, povidon K30, magnesi stearat.

2. DẠNG BÀO CHẾ

ISAAK-15: Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt trơn.

ISAAK-30: Viên nén dài, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị hạ natri máu thứ phát do hội chứng bài tiết hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH) ở người trưởng thành.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Do sự cần thiết của giai đoạn điều chỉnh liều với theo dõi chặt chẽ tình trạng thể tích máu và natri huyết thanh, nên việc điều trị với tolvaptan phải được bắt đầu tại bệnh viện

Tolvaptan phải được bắt đầu với liều 15 mg x 1 lần/ngày. Có thể tăng liều tới mức liều tối đa 60 mg x 1 lần/ngày dựa vào khả năng dung nạp để đạt được mức natri huyết thanh mong muốn.

Đối với bệnh nhân có nguy cơ điều chỉnh natri quá nhanh, ví dụ: bệnh nhân có bệnh lý ung thư, natri huyết thanh ban đầu quá thấp, đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc bổ sung natri với liều 7,5 mg nên được xem xét.

Trong quá trình điều chỉnh liều, bệnh nhân phải được theo dõi tình trạng thể tích máu và natri huyết thanh. Trong trường hợp không cải thiện đủ nồng độ natri huyết thanh thì nên xem xét tới các lựa chọn điều trị khác, bao gồm cả thay thế hoặc bổ sung cho tolvaptan. Sử dụng kết hợp

https://trungtamthuoc.com/

tolvaptan với các lựa chọn khác có thể làm tăng nguy cơ điều chỉnh natri huyết thanh quá nhanh. Đối với những bệnh nhân đã có mức tăng natri huyết thanh thích hợp thì phải theo dõi định kỳ các bệnh lý nền và nồng độ natri huyết thanh để đánh giá sự cần thiết của việc tiếp tục điều trị với tolvaptan. Đối với những trường hợp bị hạ natri máu, thì thời gian điều trị được xác định bởi bệnh lý nền và cách điều trị. Thời gian điều trị dự kiến của tolvaptan sẽ kéo dài cho đến khi bệnh lý nền được điều trị tốt hoặc cho đến khi hạ natri máu không còn là vấn đề lâm sàng.

Không dùng tolvaptan cùng với nước ép bưởi.

Các đối tượng đặc biệt

Người lớn tuổi: Không cần điều chỉnh liều dùng ở người lớn tuổi.

Suy thận: Tolvaptan chống chỉ định ở bệnh nhân vô niệu. Tolvaptan chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận nặng. Hiệu quả và độ an toàn của thuốc đối với nhóm đối tượng này chưa được chứng minh tốt. Dựa trên dữ liệu có sẵn, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa.

Suy gan: Không có sẵn các thông tin ở bệnh nhân bị suy gan nặng (thuộc phân nhóm Child-Pugh C). Ở bệnh nhân này, cần phải thận trọng khi dùng thuốc và phải theo dõi tình trạng chất điện giải và thể tích. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa (thuộc Child-Pugh A và B).

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của tolvaptan ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác minh. Không nên sử dụng tolvaptan ở nhóm đối tượng này.

Cách dùng:

Thuốc được dùng đường uống.

Tốt nhất nên uống thuốc vào buổi sáng, có thể uống trước hoặc sau bữa ăn. Thuốc cần được uống nguyên viên cùng với nước, không được nhai thuốc.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc với benzazepin hoặc các dẫn chất của benzazepin.
- Vô niệu.
- Giảm lưu lượng máu.
- Giảm natri máu giảm thể tích.
- Tăng natri máu.
- Bệnh nhân không có khả năng có cảm giác khát.
- Phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tổn thương gan với các biểu hiện đặc trưng:

Tolvaptan có liên quan tới sự gia tăng enzym alanin và aspartat aminotransferase (ALT và AST) và các trường hợp không thường xuyên có sự gia tăng đồng thời trong tổng số bilirubin (BT).

Theo kinh nghiệm sau khi thuốc ra thị trường ở ADPKD, suy gan cấp tính cần ghép gan đã được báo cáo.

Trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân ADPKD, thời gian khởi phát tổn thương tế bào gan (do tăng ALT> 3 × ULN) là trong vòng 3 đến 14 tháng sau khi bắt đầu điều trị và những sự gia tăng này có thể hồi phục, và ALT sẽ hồi phục lại <3 × ULN trong vòng 1 đến 4 tháng. Mặc dù các giá trị này có thể hồi phục khi ngừng sử dụng tolvaptan ngay lập tức, nhưng chúng có khả năng gây tổn thương gan đáng kể. Những thay đổi tương tự với các sản phẩm thuốc khác có liên quan đến khả năng gây tổn thương gan không hồi phục và có khả năng đe dọa tính mạng.

https://trungtamthuoc.com/

Bác sĩ kê đơn phải tuân thủ đầy đủ các biện pháp an toàn cần thiết dưới đây

Để giảm nguy cơ tổn thương gan nghiêm trọng và/ hoặc không hồi phục, xét nghiệm máu kiểm tra transaminase gan và bilirubin được yêu cầu trước khi bắt đầu tolvaptan, tiếp tục hàng tháng trong 18 tháng và định kỳ 3 tháng. Cần theo dõi đồng thời các triệu chứng có thể chỉ ra tổn thương gan (như mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, khó chịu ở bụng trên bên phải, nôn, sốt, phát ban, ngứa, nước tiểu sẫm màu hoặc vàng da).

Nếu một bệnh nhân cho thấy mức ALT, AST hoặc BT bất thường trước khi bắt đầu điều trị thuộc các tiêu chí ngừng thuốc vĩnh viễn thì chống chỉ định sử dụng tolvaptan. Trong trường hợp mức ban đầu bất thường của bệnh nhân nằm dưới các giới hạn phải ngừng điều trị thuốc vĩnh viễn thì chỉ có thể được bắt đầu nếu lợi ích tiềm năng của điều trị lớn hơn các rủi ro tiềm ẩn và xét nghiệm chức năng gan phải được thực hiện với tần suất thường xuyên hơn. Nên tham khảo lời khuyên của bác sĩ chuyên khoa gan.

Trong 18 tháng đầu điều trị, tolvaptan chỉ có thể được sử dụng ở những bệnh nhân mà bác sĩ đã xác định rằng các hỗ trợ chức năng gan cho thấy liệu pháp điều trị được tiếp tục.

Khi bắt đầu có triệu chứng hoặc dấu hiệu cho thấy có tổn thương gan hoặc nếu phát hiện tăng ALT hoặc AST bất thường đáng kể về mặt lâm sàng trong quá trình điều trị, phải tạm ngừng sử dụng tolvaptan ngay lập tức và lặp lại các xét nghiệm bao gồm ALT, AST, BT và phosphatase kiềm (AP) càng sớm càng tốt (lý tưởng trong vòng 48 giờ đến 72 giờ). Phải thường xuyên thực hiện các thử nghiệm này hơn cho đến khi các triệu chứng/ dấu hiệu / bất thường trên lâm sàng ổn định hoặc giải quyết, tại thời điểm đó tolvaptan có thể được bắt đầu lại.

Thực hành lâm sàng hiện nay cho thấy rằng liệu pháp tolvaptan sẽ bị gián đoạn sau khi xác nhận nồng độ transaminase duy trì hoặc tăng và có thể phải ngừng vĩnh viễn nếu tăng đáng kể và/hoặc các triệu chứng lâm sàng của tổn thương gan vẫn còn.

Hướng dẫn khuyến cáo đối với ngừng thuốc vĩnh viễn bao gồm:

- ALT hoặc AST> 8 lần ULN.
- ALT hoặc AST> 5 lần ULN trong hơn 2 tuần.
- ALT hoặc AST> 3 lần ULN và (BT> 2 lần ULN hoặc chỉ số bình thường hóa quốc tế [INR]> 1,5).
- ALT hoặc AST> 3 lần ULN với các triệu chứng tổn thương gan kéo dài đã được ghi nhận ở trên.

Nếu nồng độ ALT và AST luôn dưới 3 lần so với ULN, liệu pháp tolvaptan có thể được bắt đầu lại một cách thận trọng kèm theo việc theo dõi thường xuyên ở cùng liều hoặc thấp hơn, khi nồng độ transaminase dường như ổn định khi tiếp tục liệu pháp điều trị ở một số bệnh nhân.

Bổ sung nước

Tolvaptan có thể gây ra các phản ứng không mong muốn dẫn tới mất nước như khát nước, đa niệu, tiểu đêm và tiểu rắt. Do đó, bệnh nhân phải bổ sung nước (hoặc các chất lỏng khác) để đảm bảo uống đủ lượng nước cho cơ thể. Bệnh nhân phải được hướng dẫn uống nước hoặc dung dịch nước khác ngay khi có dấu hiệu khát đầu tiên để tránh khát nước hoặc mất nước quá mức.

Ngoài ra, bệnh nhân phải uống 1 đến 2 ly nước trước khi đi ngủ mặc dù không có cảm giác khát và bổ sung nước qua đêm sau mỗi đợt tiểu đêm.

Mất nước

Tình trạng thể tích máu phải được theo dõi ở những bệnh nhân dùng tolvaptan vì điều trị bằng tolvaptan có thể dẫn đến mất nước nghiêm trọng gây ra các nguy cơ gây rối loạn chức năng thận. Cần theo dõi chính xác trọng lượng cơ thể. Giảm dần trọng lượng cơ thể có thể là một dấu hiệu sớm của mất nước tiến triển. Nếu mất nước trở nên rõ ràng, phải có các can thiệp thích hợp, có thể bao gồm tạm ngừng hoặc giảm liều tolvaptan và uống nhiều nước. Phải đặc biệt chú ý ở những bệnh nhân mắc các bệnh làm giảm dung nạp nước hoặc những người có nguy cơ mất nước cao, ví dụ: trong trường hợp nôn mửa hoặc tiêu chảy.

https://trungtamthuoc.com/

Tắc đường tiết niệu

Lượng nước tiểu phải được bảo đảm. Bệnh nhân bị tắc một phần của đường tiết niệu, ví dụ như bệnh nhân bị phì đại tuyến tiền liệt hoặc suy giảm tiểu tiện, có nguy cơ bị bí tiểu cấp.

Cân bằng nước và chất điện giải

Tình trạng nước và chất điện giải phải được theo dõi ở tất cả các bệnh nhân. Sử dụng tolvaptan gây tăng độ thanh thải nước tự do và có thể gây mất nước và tăng natri huyết thanh và chống chỉ định ở bệnh nhân tăng huyết áp. Do đó, creatinine huyết thanh, chất điện giải và các triệu chứng mất cân bằng điện giải (ví dụ như chóng mặt, ngất xỉu, đánh trống ngực, nhầm lẫn, yếu, mất ổn định dáng đi, tăng phản xạ, co giật, hôn mê) phải được đánh giá trước và sau khi bắt đầu điều trị với tolvaptan để theo dõi sự mất nước.

Trong thời gian điều trị dài hạn, các chất điện giải phải được theo dõi ít nhất ba tháng một lần.

Các bất thường natri huyết thanh

Các bất thường natri trước điều trị (hạ natri máu hoặc tăng natri máu) phải được điều trị trước khi bắt đầu với liệu pháp tolvaptan.

Phản ứng phản vệ

Theo kinh nghiệm sau khi thuốc ra thị trường, phản ứng phản vệ (bao gồm sốc phản vệ và phát ban toàn thân) được báo cáo rất hiếm xảy ra sau khi dùng tolvaptan. Loại phản ứng này xảy ra sau khi dùng tolvaptan lần đầu. Bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị. Bệnh nhân có các phản ứng quá mẫn đã biết với các dẫn xuất của benzazepin hoặc benzazepin (ví dụ benazepril, conivaptan, fenoldopam mesylate hoặc mirtazapin) có thể có nguy cơ phản ứng quá mẫn với tolvaptan.

Nếu xảy ra phản ứng phản vệ hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng khác, phải ngừng sử dụng tolvaptan ngay lập tức và bắt đầu điều trị thích hợp. Vì quá mẫm cảm là một chống chỉ định nên không được bắt đầu lại sau khi các phản ứng phản vệ hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng khác xảy ra.

Đái tháo đường

Bệnh nhân đái tháo đường có nồng độ glucose tăng cao (ví dụ vượt quá 300 mg/dL) có thể xuất hiện hạ đường huyết giả. Tình trạng này phải được loại trừ trước và trong khi điều trị bằng tolvaptan.

Tolvaptan có thể gây tăng đường huyết. Do đó, bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng tolvaptan phải được quản lý thận trọng. Đặc biệt điều này áp dụng cho bệnh nhân tiểu đường loại II chưa được kiểm soát đầy đủ.

Tăng acid uric

Giảm độ thanh thải acid uric ở thận là một tác dụng đã được biết của tolvaptan. Trong một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân mắc ADPKD, acid uric tăng có ý nghĩa lâm sàng (lớn hơn 10 mg/dL) được báo cáo với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân dùng tolvaptan (6,2%) so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (1,7%). Các phản ứng có hại của bệnh gút được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng tolvaptan (28/961, 2,9%) so với bệnh nhân dùng giả dược (7/483, 1,4%). Ngoài ra, việc tăng cường sử dụng allopurinol và các sản phẩm thuốc khác để kiểm soát bệnh gút đã được ghi nhận trong thử nghiệm kiểm soát mù đôi, dùng giả dược. Ảnh hưởng lên acid uric huyết thanh là do những thay đổi huyết động thận có hồi phục xảy ra trong đáp ứng với tác dụng của tolvaptan đối với thẩm thấu nước tiểu và có thể liên quan đến lâm sàng. Tuy nhiên, các biến cố của tăng acid uric và/hoặc bệnh gút không nghiêm trọng và không cần phải ngừng điều trị trong thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược. Nồng độ acid uric phải được đánh giá trước khi bắt đầu liệu pháp tolvaptan, và được chỉ định trong quá trình điều trị dựa trên các triệu chứng.

Ảnh hưởng của tolvaptan đến tốc độ lọc cầu thận (GFR)

Giảm GFR có thể hồi phục đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm ADPKD khi bắt đầu điều trị bằng tolvaptan.

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh thận mãn tính

Độ an toàn và hiệu quả của tolvaptan ở CKD cuối giai đoạn 4 (eGFR <25 mL/phút/1,73 m^2) và giai đoạn 5 chưa được thực hiện. Nên ngừng điều trị Tolvaptan nếu suy thận tiến triển đến giai đoạn 5 CKD.

Cần khẩn cấp tăng natri huyết thanh nhanh chóng

Tolvaptan chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân cần khẩn cấp tăng natri huyết thanh nhanh chóng. Đối với những bệnh nhân này cần xem xét tới phương pháp điều trị thay thế.

Điều chỉnh nồng độ natri huyết thanh quá nhanh

Bệnh nhân có nồng độ natri huyết thanh ban đầu rất thấp có thể có nguy cơ với điều chỉnh natri huyết thanh quá nhanh.

Điều chỉnh quá nhanh tình trạng hạ natri máu (tăng 12 mmol/L/24 giờ) có thể gây ra tình trạng mất myelin do thẩm thấu dẫn đến rối loạn ngôn ngữ, câm, khó nuốt, thờ ơ, thay đổi cảm xúc, liệt cứng tứ chi, co giật, hôn mê hoặc tử vong. Do đó, sau khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ tình trạng thể tích máu và natri huyết thanh.

Để giảm thiểu nguy cơ chỉnh quá nhanh tình trạng hạ natri máu, tăng natri huyết thanh nên dưới 10-12 mmol/L/24 giờ và dưới 18 mmol/L/48 giờ. Do đó, các giới hạn thận trọng cao hơn ở giai đoạn đầu điều trị.

Nếu điều chỉnh natri vượt quá 6 mmol/L trong 6 giờ đầu hoặc 8 mmol/L trong 6-12 giờ đầu, tương ứng, thì sự điều chỉnh natri huyết thanh có thể được xem là quá nhanh. Những bệnh nhân này nên được theo dõi thường xuyên hơn về natri huyết thanh và nên dùng dịch nhược trương. Trong trường hợp natri huyết thanh tăng ≥12 mmol/L trong vòng 24 giờ hoặc ≥18 mmol/L trong vòng 48 giờ, thì nên tạm ngừng điều trị với tolvaptan hoặc ngưng hoàn toàn sau khi truyền dịch nhược trương.

Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc hội chứng mất myelin, ví dụ những người bị thiếu oxy, nghiện rượu hoặc suy dinh dưỡng, tốc độ điều chỉnh natri thích hợp có thể thấp hơn những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ; và cần thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân này.

Cần thận trọng với những bệnh nhân được điều trị với phương pháp hạ natri máu khác hoặc các thuốc làm tăng nồng độ natri huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị với tolvaptan. Những bệnh nhân này có thể có nguy cơ cao gặp sự điều chỉnh quá nhanh tình trạng hạ natri máu trong 1-2 ngày đầu điều trị do các tác dụng bổ sung tiềm tàng.

Phối hợp tolvaptan với các phương pháp điều trị hạ natri máu khác và các thuốc làm tăng nồng độ natri huyết thanh khác, không được khuyến cáo trong giai đoạn đầu điều trị hoặc ở bệnh nhân có nồng độ natri huyết thanh ban đầu rất thấp.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có hoặc hạn chế dữ liệu về việc sử dụng tolvaptan ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Những nguy cơ tiềm ẩn ở người hiện chưa rõ. Tolvaptan không được khuyến cáo ở phụ nữ có khả năng sinh con không sử dụng biện pháp tránh thai.

Tolvaptan bị chống chỉ định khi mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Hiện chưa biết liệu tolvaptan có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy tolvaptan được bài tiết qua sữa. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/trẻ sơ sinh. Tolvaptan chống chỉ định trong thời gian cho con bú.

https://trungtamthuoc.com/

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn của thuốc trên khả năng sinh sản ở người chưa rõ.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Tolvaptan không ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, phải chú ý tới các tác dụng không mong muốn đôi khi có thể xảy ra như là chóng mặt, suy nhược hoặc mệt mỏi.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với dược động học của tolvaptan

Thuốc ức chế CYP3A

Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A vừa phải (ví dụ: amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) hoặc các thuốc ức chế CYP3A mạnh (ví dụ: itraconazol, ketoconazol, ritonavir, clarithromycin) làm tăng sự tiếp xúc của tolvaptan.

Phối hợp tolvaptan và ketoconazol làm tăng 440% diện tích dưới đường cong (AUC) và tăng 248% nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của tolvaptan.

Phối hợp tolvaptan và fluconazole, một chất ức chế CYP3A vừa, đã làm tăng 200% AUC và 80% C_{max} của tolvaptan.

Phối hợp tolvaptan với nước bưởi, chất ức chế CYP3A vừa đến mạnh, làm tăng gấp đôi C_{max} của tolvaptan.

Nên giảm liều tolvaptan cho bệnh nhân khi đang dùng thuốc ức chế CYP3A vừa hoặc mạnh. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế CYP3A vừa hoặc mạnh phải được theo dõi cẩn thận, đặc biệt nếu thuốc ức chế được dùng nhiều hơn một lần mỗi ngày.

Thuốc gây cảm ứng CYP3A

Sử dụng đồng thời các thuốc gây cảm ứng CYP3A mạnh (ví dụ rifampicin) sẽ làm giảm hiệu quả và tiếp xúc của tolvaptan. Phối hợp tolvaptan với rifampicin làm giảm C_{max} và AUC của tolvaptan khoảng 85%. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời tolvaptan với các thuốc gây cảm ứng CYP3A mạnh (ví dụ: rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenytoin, carbamazepine và St. John's Wort).

Thuốc lợi tiểu

Tolvaptan chưa được nghiên cứu rộng rãi ở bệnh nhân ADPKD kết hợp với thuốc lợi tiểu. Mặc dù dường như không có tác dụng hiệp lực hoặc bổ trợ khi sử dụng đồng thời tolvaptan với thuốc lợi tiểu quai và thiazide, mỗi nhóm nhóm thuốc có khả năng dẫn đến mất nước nghiêm trọng, dẫn đến nguy cơ gây rối loạn chức năng thận. Nếu mất nước hoặc rối loạn chức năng thận trở nên rõ rệt, phải có biện pháp can thiệp thích hợp có thể bao gồm tạm dừng sử dụng hoặc giảm liều tolvaptan và/hoặc thuốc lợi tiểu và tăng bổ sung nước. Các nguyên nhân tiềm ẩn khác của rối loạn chức năng thận hoặc mất nước phải được đánh giá và điều trị.

Ảnh hưởng của tolvaptan đối với dược động học của các thuốc khác

Cơ chất CYP3A

Ở những người khỏe mạnh, tolvaptan, cơ chất CYP3A, không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của một số cơ chất CYP3A khác (ví dụ: warfarin hoặc amiodaron). Tolvaptan làm tăng nồng độ lovastatin trong huyết tương từ 1,3 đến 1,5 lần. Mặc dù sự gia tăng này không liên quan đến lâm sàng, nhưng nó cho thấy tolvaptan có khả năng làm tăng khả năng tiếp xúc với các cơ chất CYP3A4.

Cơ chất vận chuyển

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tolvaptan là cơ chất và ức chế cạnh tranh của P-glycoprotein (P-gp). Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng tolvaptan hoặc chất chuyển hóa oxobutyric của nó

https://trungtamthuoc.com/

có thể có khả năng ức chế các chất vận chuyển OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP và OCT1. Nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định đã tăng ([Cmax] tăng gấp 1,3 lần và [AUCτ] tăng gấp 1,2 lần) khi dùng chung với nhiều liều 60 mg mỗi ngày một lần của tolvaptan. Do đó, bệnh nhân sử dụng digoxin hoặc chất nền P-gp trị liệu hẹp khác (ví dụ: dabigatran) phải được quản lý thận trọng và đánh giá tác dụng quá mức khi điều trị bằng tolvaptan. Statin thường được sử dụng trong thử nghiệm pivotal giai đoạn 3 của tolvaptan (ví dụ: rosuvastatin và pitavastatin) là các cơ chất OATP1B1 hoặc OATP1B3, tuy nhiên không thấy sự khác biệt nào trong hồ sơ về các tác dụng không mong muốn trong thử nghiệm quan trọng giai đoạn 3 đối với tolvaptan ở ADPKD. Nếu các cơ chất OATP1B1 và OATP1B3 (ví dụ như statin như rosuvastatin và pitavastatin), các cơ chất OAT3 (ví dụ như methotrexat, ciprofloxacin), các cơ chất BCRP (ví dụ như sulfasalazin) hoặc các cơ chất OCT1 (ví dụ: metformin) được sử dụng đồng thời với tolvaptan, bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận và đánh giá tác dụng quá mức của các thuốc này.

Thuốc lợi tiểu hoặc thuốc chống tăng huyết áp không gây lợi tiểu

Huyết áp tư thế đứng không được đo thường xuyên trong các thử nghiệm ADPKD. Do đó, không thể loại trừ nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng/tư thế do tương tác dược lực học với tolvaptan.

Phối hợp với các chất tương tự vasopressin

Ngoài tác dụng tăng thanh thải nước tự do trên thận, tolvaptan có khả năng ngăn chặn các thụ thể vasopressin V2 mạch máu liên quan đến việc giải phóng các yếu tố đông máu (ví dụ như yếu tố von Willebrand) từ các tế bào nội mô. Do đó, tác dụng của các chất tương tự vasopressin như desmopressin có thể bị suy giảm ở những bệnh nhân đang sử dụng các chất tương tự để ngăn ngừa hoặc kiểm soát chảy máu khi dùng chung với tolvaptan. Không nên dùng tolvaptan với chất tương tự vasopressin.

Hút thuốc và rượu

Dữ liệu liên quan đến tiền sử hút thuốc hoặc rượu trong các thử nghiệm ADPKD quá hạn chế để xác định các tương tác có thể có của thuốc lá hoặc rượu tới hiệu quả và an toàn của điều trị ADPKD với tolvaptan.

Phối hợp với các phương pháp điều trị làm hạ natri máu khác và các thuốc làm tăng nồng độ natri huyết thanh

Không có kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát với việc sử dụng đồng thời tolvaptan với các phương pháp điều trị hạ natri máu khác như dung dịch natri clorid ưu trương, công thức natri uống và các thuốc làm tăng nồng độ natri huyết thanh. Các thuốc có hàm lượng natri cao như các chế phẩm giảm đau sủi bọt và một số phương pháp điều trị có chứa natri để điều trị chứng khó tiêu cũng có thể làm tăng nồng độ natri huyết thanh. Sử dụng đồng thời tolvaptan với các phương pháp điều trị hạ natri máu hoặc các thuốc làm tăng nồng độ natri huyết thanh khác có thể làm tăng nguy cơ mắc chứng tăng natri máu và do đó không nên sử dụng đồng thời trong thời gian đầu điều trị hoặc cho những bệnh nhân có nồng độ natri huyết thanh ban đầu quá thấp trong đó sự điều chỉnh quá nhanh có thể gây ra nguy cơ mất myelin do thẩm thấu.

Digoxin

Nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng (tăng 1,3 lần nồng độ đỉnh trong huyết tương [C_{max}] và tăng 1,2 lần diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian [AUC]) khi dùng đồng thời nhiều lần mỗi ngày với 60 mg tolvaptan x 1 lần/ngày. Do đó, bệnh nhân đang dùng digoxin nên được đánh giá về ảnh hưởng của digoxin quá liều khi điều trị với tolvaptan.

Tương kỵ: Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt độ an toàn

Các phản ứng không mong muốn của tolvaptan ở bệnh nhân SIADH dựa trên cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng trên 3.294 bệnh nhân được điều trị với tolvaptan và phù hợp với dược lý của hoạt chất. Các phản ứng không mong muốn được báo cáo về mặt dược lực học và thường gặp

https://trungtamthuoc.com/

nhất là khát nước, khô miệng và tiểu rắt với tỷ lệ gặp lần lượt là khoảng 18%, 9% và 6% bệnh nhân.

Rất thường gặp (ADR ≥1/10):

Tiêu hóa: Nôn.

Toàn thân: Khát.

Phẫu thuật và thủ thuật y khoa: Điều chỉnh tình trạng hạ natri huyết quá nhanh, đôi khi dẫn đến các triệu chứng thần kinh

Thường gặp (1/10 >ADR ≥1/100):

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Mất nước, uống nhiều nước, tăng kali huyết, tăng đường huyết, hạ đường huyết[1], tăng natri huyết[1], tăng acid uric huyết[1], giảm cảm giác thèm ăn.

Thần kinh: Ngất[1], đau đầu[1], chóng mặt[1].

Mạch máu: Hạ huyết áp tư thế đứng.

Tiêu hóa: Tiêu chảy[1], táo bón, khô miệng.

Da và mô dưới da: Vệt bầm máu, ngứa.

Thận: tiểu rắt, đa niệu.

Toàn thân: Suy nhược, sốt, khó chịu[1].

Xét nghiệm: Tiểu máu[1], tăng alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine máu.

Ít gặp (1/1000 >ADR ≥1/100):

Thần kinh: Rối loạn vị giác.

Da và mô dưới da: Phát ban ngứa[1].

Thận: Suy thận.

Xét nghiệm: Tăng bilirubin[1].

Tỷ lệ gặp chưa rõ

Hệ miễn dịch: Sốc phản vệ, phát ban toàn thân.

Gan mật: Rối loạn gan[2], suy gan cấp tính[3].

Xét nghiệm: Tăng transaminases[2]

1: Ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng nghiên cứu các chỉ định khác.

2: Từ nghiên cứu độ an toàn sau khi cho phép sử dụng ở bệnh nhân hạ natri máu thứ phát sau SIADH.

3: Được ghi nhận sau khi thuốc ra thị trường ở bệnh nhân ADPKD. Và việc ghép gan là cần thiết.

<u>Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc</u>

Điều chỉnh tình trạng hạ natri huyết quá nhanh

Trong một nghiên cứu độ an toàn sau khi được cấp phép của tolvaptan trong hạ natri huyết thứ phát do SIADH, bao gồm tỷ lệ cao bệnh nhân bị khối u (đặc biệt là ung thư phổi tế bào nhỏ), bệnh nhân có natri huyết thanh ban đầu thấp cũng như bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu và/hoặc dung dịch natri clorid có tỷ lệ điều chỉnh tình trạng hạ natri máu quá nhanh được ghi nhận cao hơn so với các thử nghiệm lâm sàng.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyên bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các liều đơn lên đến 480mg (gấp 4 lần liều dùng tối đa hằng ngày được khuyến cáo) và đa liều lên tới 300mg x 1 lần/ngày trong 5 ngày được dung nạp tốt trong các nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh. Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với 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

https://trungtamthuoc.com/

thanh, đa niệu, khát nước, và mất nước/giảm lưu lượng máu.

Không có trường hợp nào chết ở chuột cống hoặc chó khi uống các liều đơn 2000mg/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, rùng mình và giảm thân nhiệt.

Ở những bệnh nhân nghi ngờ dùng quá liều tolvaptan, nên đánh giá các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ điện giải, ECG và bổ sung nước/chất điện giải nếu cần. Các biện pháp bù nước và/hoặc chất điện giải thích hợp phải tiếp tục cho đến khi tốc độ thanh thải nước tự do giảm. Sự thẩm tách có thể không có hiệu quả trong việc loại bỏ tolvaptan do nó có ái lực cao với protein huyết thanh người (> 98%).

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc lợi tiểu, thuốc đối kháng vasopressin.

Mã ATC: C03XA01

Cơ chế tác dụng

Tolvaptan là một chất đối kháng vasopressin có chọn lọc đặc biệt ngăn chặn sự gắn kết của arginine vasopressin (AVP) tại các thụ thể V2 của các phần xa của nephron. Ái lực của tolvaptan với thụ thể V2 gấp 1,8 lần so với vasopressin arginine tự nhiên.

Ở người trưởng thành khỏe mạnh, uống tolvaptan liều 7,5 đến 120 mg làm tăng tốc độ bài tiết nước tiểu trong vòng 2 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi uống liều đơn 7,5 đến 60 mg, lượng nước tiểu 24 giờ tăng phụ thuộc liều với thể tích nước tiểu hàng ngày từ 3 đến 9 lít. Đối với tất cả các liều, tốc độ bài tiết nước tiểu trở về mức ban đầu sau 24 giờ. Đối với liều đơn 60 mg đến 480 mg, trung bình khoảng 7 lít nước tiểu được bài tiết trong 0 đến 12 giờ, và không phụ thuộc liều. Ở các mức liều cao hơn rõ rệt của tolvaptan tạo ra các đáp ứng kéo dài hơn nhưng không ảnh hưởng đến cường độ bài tiết, vì nồng độ tolvaptan có hoạt tính hiện diện trong thời gian dài hơn.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Sau khi uống, tolvaptan được hấp thu nhanh chóng và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của tolvaptan là khoảng 56%. Phối hợp với tolvaptan với một bữa ăn giàu chất béo làm tăng nồng độ đỉnh của tolvaptan lên gấp 2 lần nhưng vẫn không thay đổi AUC. Mặc dù chưa biết ảnh hưởng lâm sàng của phát hiện này, nhưng nên dùng liều buổi sáng lúc đói để giảm thiểu nguy cơ không cần thiết khi tăng phơi nhiễm tối đa.

Phân bố: Sau khi uống liều đơn ≥300 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện ở trạng thái ổn định, có thể là do bão hòa hấp thu. Tolvaptan liên kết thuận nghịch (98%) với protein huyết tương.

Chuyển hóa: Tolvaptan được chuyển hóa rộng rãi ở gan chủ yếu bởi CYP3A. Tolvaptan là cơ chất CYP3A4 yếu và dường như không có hoạt tính ức chế. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tolvaptan không có hoạt tính ức chế CYP3A. Mười bốn chất chuyển hóa đã được xác định trong huyết tương, nước tiểu và phân, và được chuyển hóa bởi CYP3A. Chỉ có chất chuyển hóa acid oxobutyric có mặt lớn hơn 10% tổng lượng phóng xạ trong huyết tương; tất cả những người khác có mặt ở nồng độ thấp hơn tolvaptan. Các chất chuyển hóa tolvaptan ít hoặc không có đóng góp cho tác dụng dược lý của tolvaptan; tất cả các chất chuyển hóa không có hoặc có hoạt tính đối kháng yếu đối với thụ thể V2 ở người khi so sánh với tolvaptan. Thời gian bán hủy ở giai đoạn cuối là khoảng 8 giờ và nồng độ tolvaptan ở trạng thái ổn định thu được sau liều đầu tiên.

Thải trừ: Ít hơn 1% hoạt chất nguyên vẹn được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Các thí nghiệm tolvaptan được gắn phóng xạ cho thấy 40% phóng xạ đã được thu hồi trong nước tiểu và 59% được thu hồi trong phân, trong đó tolvaptan không thay đổi chiếm 32% phóng xạ. Tolvaptan chỉ là một thành phần nhỏ trong huyết tương (3%).

https://trungtamthuoc.com/

Tuyến tính/phi tuyến tính:

Sau khi dùng liều đơn, giá trị C_{max} do được ít hơn tỷ lệ tăng theo liều từ 30 mg đến 240 mg và sau đó là trạng thái ổn định với liều từ 240 mg đến 480 mg. AUC tăng tuyến tính.

Sau khi dùng đa liều 300 mg mỗi ngày một lần, sự phơi nhiễm tolvaptan chỉ tăng 6,4 lần so với liều 30 mg. Đối với phác đồ chia liều 30 mg/ngày, 60 mg/ngày và 120 mg/ngày ở bệnh nhân ADPKD, sự phơi nhiễm tolvaptan (AUC) tăng tuyến tính.

Các đối tượng đặc biệt:

Tuổi tác: Độ thanh thải của tolvaptan không bị ảnh hưởng đáng kể bởi tuổi tác.

Suy gan: Ảnh hưởng của chức năng gan bị suy yếu nhẹ hoặc vừa phải (phân nhóm Child-Pugh A và B) đối với dược động học của tolvaptan đã được nghiên cứu ở 87 bệnh nhân mắc bệnh gan với các nguyên nhân khác nhau. Không có thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng về độ thanh thải trong khoảng liều từ 5 mg đến 60 mg. Rất hạn chế các thông có sẵn ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (phân nhóm Child-Pugh C).

Trong một phân tích dược động học dân số ở những bệnh nhân bị phù gan, AUC của tolvaptan ở bệnh nhân suy gan nặng (phân nhóm Child-Pugh C) và nhẹ hoặc vừa (phân nhóm Child-Pugh A và B) cao hơn 3,1 lần và 2,3 lần so với người khỏe mạnh.

Suy thận: Trong một phân tích dược động học dân số cho bệnh nhân mắc ADPKD, nồng độ tolvaptan đã tăng lên, so với các đối tượng khỏe mạnh, vì chức năng thận giảm xuống dưới eGFR là 60 ml/phút/1,73 m^2. Sự giảm eGFRCKD-EPI từ 72,2 xuống 9,79 (ml/phút/1,73 m^2) có liên quan đến việc giảm 32% trong tổng độ thanh thải toàn thân.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

ISAAK-15: Hộp 3 vỉ x 10 viên.
Hộp 6 vỉ x 10 viên.
Hộp 10 vỉ x 10 viên.

ISAAK-30: Hộp 3 vỉ x 10 viên.
Hộp 6 vỉ x 10 viên.
Hộp 10 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản:

Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:

DAVIPHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ

(DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688

17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC