



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVI (**SaVi**pharm J.S.C)
 Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
 ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

SaVi Valsartan 160

202/155

Mẫu hộp



TP. Hồ Chí Minh, ngày 21... tháng 12... năm 2014

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVI (**SaViPharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

SaVi Valsartan

Mẫu nhãn vĩ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 31 tháng 12 năm 2014
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



ĐS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim SaVi Valsartan 160

Rx

Thuốc bán theo đơn

CÔNG THỨC

- Valsartan 160 mg
- Tá dược vừa đủ 1 viên
(Tinh bột biến tính 1500, celulose vi tinh thể 101, natri croscarmellose, natri starch glycolat, polysorbat 80, silic dioxide, talc, magnesi stearat, opadry AMB yellow).

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén dài bao phim

ĐƯỢC LÝ VÀ CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Cao huyết áp:

Hormon có hoạt tính của hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAA) là angiotensin II; được hình thành từ angiotensin I. Angiotensin II gắn với một số thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào ở các mô. Angiotensin II có nhiều tác dụng sinh lý gồm cả sự tham gia trực tiếp và gián tiếp trong việc điều hoà huyết áp. Là một chất có khả năng gây co mạch, angiotensin II gây một đáp ứng tăng áp lực mạch trực tiếp. Ngoài ra, nó có tác dụng tăng cường giữ muối và kích thích bài tiết aldosteron. Valsartan dùng đường uống có hoạt tính đối kháng đặc hiệu với thụ thể angiotensin II (Ang II). Thuốc hoạt động một cách chọn lọc trên thụ thể AT₁ (Angiotensin II receptor type 1); thụ thể này kiểm soát hoạt động của Ang II. Nồng độ Ang II tăng trong huyết thanh khi thụ thể AT₁ bị ức chế bằng valsartan dẫn đến hoạt hóa thụ thể AT₂; thụ thể này có tác dụng cân bằng với thụ thể AT₁. Valsartan không có bất cứ hoạt động chủ vận nào đối với thụ thể AT₁ nhưng có ái lực với thụ thể AT₁ mạnh hơn nhiều (gấp 20.000 lần) so với thụ thể AT₂. Valsartan không ức chế ACE, còn gọi là kinase H, có tác dụng chuyển Ang I thành Ang II và làm thoái hóa bradykinin. Vì không có tác dụng lên ACE và không hoạt hóa bradykinin hay chất P, các chất đối kháng Ang II không có khả năng gây ho. Trong các thử nghiệm lâm sàng, valsartan được so sánh với một thuốc ức chế ACE cho thấy tỷ lệ ho khan ít hơn đáng kể (2,6% so với 7,9% tương ứng $P < 0,05$). Valsartan không gây kết hoặc chen các thụ thể hormon khác hay các kênh ion được biết là quan trọng đối với việc điều hoà tim mạch.

Việc dùng valsartan cho các bệnh nhân tăng huyết áp dẫn đến kết quả là làm hạ huyết áp mà không ảnh hưởng tới nhịp tim.

Trên hầu hết các bệnh nhân, sau khi dùng một liều duy nhất, tác dụng chống tăng huyết áp đạt được trong vòng 2 giờ và hạ huyết áp tối đa đạt được trong vòng 4 – 6 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp duy trì trong hơn 24 giờ kể từ khi dùng thuốc. Trong quá trình dùng thuốc nhắc lại, mức độ tối đa giảm huyết áp ở bất kỳ liều nào đạt được trong vòng 2 – 4 tuần và được duy trì trong suốt quá trình điều trị dài hạn. Nếu được phối hợp với hydrochlorothiazid thì có thể đạt được mức hạ huyết áp thêm đáng kể.

Việc ngưng dùng valsartan đột ngột không liên quan đến tăng huyết áp đột ngột trở lại hoặc các tác dụng phụ trên lâm sàng. Trong việc nghiên cứu đa liều trên bệnh nhân tăng huyết áp, valsartan không có các tác dụng lên cholesterol toàn phần, triglycerid khi đói, đường huyết khi đói hoặc acid uric.

Suy tim:

- Huyết động học và nội tiết tố thần kinh:

Huyết động học và nội tiết tố thần kinh trong huyết tương được đánh giá trên bệnh nhân suy tim độ II – IV (theo phân loại của NYHA) với áp lực mao mạch phổi ≥ 15 mmHg trong 2 nghiên cứu ngắn hạn, điều trị kéo dài. Trong một nghiên cứu bao gồm bệnh nhân điều trị kéo dài với chất ức chế ACE, đơn liều valsartan và đa liều điều trị kết hợp valsartan với một thuốc ức chế men chuyển, đã cải thiện huyết động học bao gồm áp lực mao mạch phổi, áp lực động mạch phổi trong thí tâm trương, áp lực động mạch phổi trong thí tâm thu. Nồng độ aldosteron huyết tương và norepinephrin huyết tương giảm sau 28 ngày điều trị. Trong nghiên cứu thứ hai bao gồm những bệnh nhân chỉ được điều trị bằng chất ức chế ACE ít nhất 6 tháng trước khi điều trị với valsartan; valsartan cải thiện đáng kể áp lực mao mạch phổi, sức bền thành mạch, công suất tim và áp lực động mạch phổi trong thí tâm thu sau 28 ngày điều trị. Trong nghiên cứu Val-HeFT dài hạn, norepinephrin huyết tương và natriuretic peptid não giảm đáng kể từ nồng độ ban đầu của nhóm điều trị bằng valsartan so với nhóm giả được (placebo)

- Tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong:

Trong nghiên cứu đa quốc gia, có kiểm soát và ngẫu nhiên ở bệnh nhân suy tim điều trị bằng valsartan so với giả được về tình hình mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim độ II (62%); III (36%) và IV (2%) theo phân loại của NYHA với LVEF $\leq 40\%$ (Left ventricular ejection fraction) và đường kính tâm thất trái trong thí tâm trương (Left ventricular measurements included the end-diastolic internal dimension: LVIDD) $> 2,9$ cm/m². Nghiên cứu ngẫu nhiên trên 5010 bệnh nhân ở 16 nước, điều trị bằng valsartan hoặc giả được cùng với các thuốc điều trị thích hợp khác bao gồm chất ức chế ACE (93%), lợi tiểu (86%), digoxin (67%) và chẹn beta (36%). Thời gian nghiên cứu trung bình gần 2 năm.

Liều dùng hàng ngày của valsartan là 254mg cho bệnh nhân suy tim.

Nghiên cứu đã đưa ra 2 kết luận chính: mọi nguyên nhân tử vong (thời gian dẫn đến tử vong) và tỷ lệ suy tim (thời gian bắt đầu xuất hiện suy tim) được xác định gồm tử vong, đột tử và có hồi sức, nhập viện do suy tim, hoặc truyền tĩnh mạch thuốc tăng cường co bóp tim hoặc thuốc giãn mạch trong 4 giờ hơn hoặc không nằm viện đều tương tự ở nhóm điều trị bằng valsartan và giả được. Lợi ích đầu tiên là giảm 27,5% nguy cơ dẫn đến nằm viện điều trị suy tim lần đầu. Lợi ích lớn nhất cho bệnh nhân là không cần phải điều trị bằng chất ức chế ACE hay chẹn beta; tuy nhiên tỷ lệ rủi ro khi điều trị bằng giả được cao hơn nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp với chẹn beta, một chất ức chế ACE và valsartan. Tuy vậy rất khó nhận thấy sự khác nhau thực sự hay những tác dụng thay đổi của hai nhóm bệnh nhân đã được đánh giá.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Sau khi uống, valsartan được hấp thu nhanh chóng, mặc dù lượng thuốc được hấp thu rất khác nhau. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của valsartan là 23%. Nồng độ huyết tương ở nữ giới cũng như nam giới. Khi dùng valsartan với thức ăn, hệ số biến thiên diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) của valsartan giảm 48%, mặc dù sau 8 giờ uống thuốc, nồng độ valsartan trong huyết tương tương đương nhau đối với người đã ăn hoặc nhịn đói. Mặc dù giảm AUC nhưng không giảm đáng kể về hiệu quả lâm sàng trong điều trị, nên valsartan có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố: Valsartan có khả năng gắn kết protein huyết tương cao (94% – 97%), chủ yếu là albumin huyết thanh. Thể tích phân bố của sự lưu thông thấp (khoảng 17 lít). Valsartan không được phân bố nhiều trong mô.

Chuyển hóa: Chỉ 20% liều dùng valsartan được chuyển hóa. Chất chuyển hóa hydroxy được tìm thấy trong huyết tương với nồng độ thấp ($< 10\%$ AUC của valsartan) và không có hoạt tính. Quá trình chuyển hóa của valsartan không liên quan đến hệ cytochrom P450. Enzym chịu trách nhiệm chuyển hóa valsartan chưa được xác định.

Thải trừ: Valsartan có động học phân hủy theo hệ số mũ ($t_{1/2\alpha} < 1$ giờ và $t_{1/2\beta} / 2\beta$ khoảng 9 giờ). Hệ số thanh thải huyết tương là tương đối chậm (khoảng 2 lít) khi so sánh với lưu lượng tưới máu gan (khoảng 30 lít/giờ). Sau khi được hấp thu có khoảng 70% valsartan được bài tiết qua phân và 30% qua nước tiểu, chủ yếu là dưới dạng không đổi.

Được động học của valsartan là đường tuyến tính tương ứng với các liều thử. Không có sự thay đổi về mặt động học của valsartan khi dùng nhắc lại, và tích tụ rất ít khi dùng một liều trong ngày.

Thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh và thời gian bán hủy của valsartan ở bệnh nhân suy tim cũng như ở người tình nguyện khoẻ mạnh là tương tự nhau. Giá trị AUC và C_{max} tăng theo đường tuyến tính và tương ứng với tỷ lệ tăng liều điều trị (40 đến 160mg ngày 2 lần). Tỷ lệ tích tụ trung bình vào khoảng 1,7. Hệ số thanh thải của valsartan là xấp xỉ 4,5 lít/giờ. Tuổi tác cũng không làm thay đổi hệ số thanh thải của bệnh nhân suy tim.

Nhóm đặc biệt

- Người già:

Sự ngắm độc toàn thân của valsartan được quan sát thấy ở một số người lớn tuổi cao hơn ở người trẻ tuổi. Tuy nhiên điều này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

- Suy giảm chức năng thận:



8

Người ta cho rằng thuốc bài tiết qua thận chỉ chiếm 30% của tổng hệ số thanh thải của huyết tương, và cũng không có sự liên quan giữa chức năng thận và sự ngấm độc toàn thân của valsartan. Do vậy sự điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận là không cần thiết. Không có nghiên cứu nào đã tiến hành chỉ ra rằng valsartan có thể đào thải bằng thẩm tách vì valsartan gắn kết mạnh với protein huyết tương.

- Suy giảm chức năng gan:

Khoảng 70% lượng thuốc hấp thu được đào thải qua đường mật chủ yếu dưới dạng không đổi. Valsartan không trải qua sự biến đổi sinh học, như đã dự đoán, sự ngấm độc toàn thân do valsartan không liên quan đến mức độ suy giảm chức năng của gan. Không cần thiết điều chỉnh liều valsartan cho bệnh nhân thiếu năng gan do nguyên nhân ngoài gan và không bị ứ mật.

CHỈ ĐỊNH

Valsartan được chỉ định:

- Điều trị tăng huyết áp.

- Điều trị suy tim (độ II đến IV theo phân loại của NYHA - New York Heart Association) trên bệnh nhân điều trị thông thường như thuốc lợi tiểu, trợ tim cũng như các chất ức chế ACE (angiotensin-converting enzyme inhibitors) hoặc chẹn beta, sự có mặt của những điều trị chuẩn không bắt buộc. Valsartan bước đầu làm giảm thời gian nằm viện của bệnh nhân suy tim; rồi làm chậm sự tiến triển suy tim, giảm nhẹ độ suy tim chức năng theo phân loại của NYHA, tăng khả năng bơm máu, giảm dấu hiệu và triệu chứng của suy tim và cải thiện chất lượng cuộc sống so với dùng giả dược (placebo; xem phần Dược lực)

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.

Liều lượng:

- Cao huyết áp:

Liều được khuyến cáo của valsartan là 80mg/ngày/một lần, không phân biệt chủng tộc, tuổi hoặc giới tính. Tác dụng chống tăng huyết áp thể hiện rõ ràng trong vòng 2 tuần lễ đầu và tác dụng tối đa đạt sau 4 tuần.

Ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng, liều dùng hàng ngày có thể tăng tới 160mg; hoặc có thể thêm thuốc lợi tiểu.

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận hoặc suy gan (không do nguyên nhân mật và không có ứ mật).

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

- Suy tim:

Liều ban đầu được khuyến cáo của valsartan là 40mg × 2 lần/ngày.

Liều dùng cao nhất là 80mg - 160mg × 2 lần mỗi ngày ở bệnh nhân dung nạp được.

Nên giảm liều khi kết hợp với thuốc lợi tiểu. Liều tối đa trong ngày đã hướng dẫn trong các thử nghiệm lâm sàng là 320mg, nhưng phải chia thành nhiều lần để uống.

Tính an toàn và hiệu quả của valsartan chưa xác định được trên trẻ em.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với các thành phần của thuốc.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Mất muối và/hoặc mất dịch:

Ở những bệnh nhân mất muối và/hoặc mất dịch nặng, nếu dùng liều cao thuốc lợi tiểu, có thể xảy ra hạ huyết áp triệu chứng trong một số trường hợp hiếm sau khi bước đầu điều trị bằng valsartan.

Nên chữa mất muối và/hoặc mất dịch trước khi điều trị bằng valsartan, ví dụ bằng cách giảm liều thuốc lợi tiểu. Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân nên được để ở tư thế nằm ngửa, và nếu cần thiết có thể truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Việc điều trị có thể được tiếp tục khi huyết áp đã ổn định.

Hẹp động mạch thận

Dùng valsartan cho 12 bệnh nhân tăng huyết áp thứ phát do hẹp động mạch thận một bên không gây ra bất kỳ thay đổi nào về huyết động học, creatinin huyết thanh hoặc urê huyết (BUN - blood urea nitrogen). Tuy nhiên vì các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone có thể làm tăng urê huyết và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên, nên cần theo dõi như là một biện pháp an toàn.

Suy chức năng thận:

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên trong những trường hợp nặng (hệ số thanh thải creatinin < 10 ml/phút) vì chưa có số liệu nghiên cứu, nên cần thận trọng.

Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan. Valsartan chủ yếu được đào thải qua mật dưới dạng không đổi; và ở bệnh nhân có những rối loạn gây ứ mật cho thấy có hệ số thanh thải valsartan thấp hơn (xem Dược động học). Nên đặc biệt thận trọng khi dùng valsartan cho những bệnh nhân này.

Suy tim:

Bệnh nhân suy tim được điều trị bằng valsartan thường bị hạ huyết áp. Không cần ngừng điều trị khi hạ huyết áp nếu dùng liều theo đúng chỉ dẫn. Nên thận trọng khi bắt đầu tiến hành điều trị trên bệnh nhân suy tim (xem Liều lượng và cách dùng).

Là hậu quả của sự ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAA), các thay đổi về chức năng thận là tùy thuộc vào sự nhạy cảm của mỗi cá thể. Ở những bệnh nhân suy tim nặng, chức năng thận của họ có khả năng phải tùy thuộc vào hoạt động của hệ RAA; điều trị với chất ức chế men chuyển angiotensin và thụ thể đối kháng angiotensin có thể dẫn đến thiếu niệu hoặc tăng urê huyết và (hiếm) suy thận cấp và/hoặc tử vong.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC, CÁC DẠNG

TƯƠNG TÁC KHÁC

Không có tương tác thuốc đáng kể nào trên lâm sàng từng được thấy. Những thuốc đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indomethacin, glibenclamid. Vì valsartan không được chuyển hóa ở một mức độ đáng kể, những tương tác thuốc - thuốc liên quan đến lâm sàng dưới dạng kích thích hay ức chế chuyển hóa hệ cytochrom P₄₅₀ không thấy đối với valsartan. Mặc dù valsartan có khả năng gắn kết các protein huyết tương cao, các nghiên cứu *in vitro* vẫn chưa cho thấy bất kỳ một tương tác thuốc nào ở nồng độ này với một loạt các phân tử cũng gắn kết protein mạnh như diclofenac, furosemid và warfarin.

Việc dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: spironolacton, triamteren, amilorid ...), các thuốc bổ sung kali hoặc các chất muối thay thế chứa kali có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Nếu việc dùng thuốc phối hợp là cần thiết thì vẫn phải rất cẩn trọng.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Do thuốc có các tác dụng phụ như gây nhức đầu và choáng váng nên phải rất thận trọng khi dùng valsartan cho người lái xe và vận hành máy móc.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Do cơ chế hoạt động của các thuốc đối kháng angiotensin II, nguy cơ đối với thai không thể được loại trừ. Tác dụng của các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) cho dùng trên phụ nữ có thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối được báo cáo là đã gây tổn thương và chết đối với thai đang phát triển ở tử cung. Cũng giống như bất kỳ thuốc nào tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAA) không nên cho dùng valsartan trong thời kỳ thai nghén. Nếu phát hiện thấy có thai trong khi đang điều trị, phải ngưng dùng valsartan càng sớm càng tốt.

Thời kỳ cho con bú

Vẫn chưa biết được valsartan có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Valsartan bài tiết được qua sữa của chuột nuôi con bú. Vì vậy không nên dùng valsartan cho những người mẹ đang nuôi con bú.

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR): Trong thử nghiệm đối chứng với giả dược, việc điều trị bằng valsartan cho thấy tỷ lệ tổng thể của các tác dụng phụ so với tác dụng của giả dược như sau:

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (9,8%), choáng váng (3,6%).

Tiêu hóa: Tiêu chảy (2,1%), đau bụng (1,6%), buồn nôn (1,5%).

Thần kinh - cơ và xương: Đau lưng (1,6%), đau khớp (1,0%).

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (2,5%), ho (2,3%), viêm mũi (2,0%), viêm xoang (1,9%), viêm họng (1,2%).

Khác: Nhiễm virus (3,1%)

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Phù, suy nhược, mất ngủ, phát ban, yếu sinh lý, chóng mặt.

Vẫn chưa rõ những tác dụng phụ này có phải là do valsartan gây ra hay không.

Trường hợp rất hiếm: phù mạch, ngứa và phản ứng quá mẫn.
Trường hợp chức năng thận suy giảm rất hiếm nhưng cũng được báo cáo

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Ngưng dùng thuốc và phải tham vấn với bác sĩ điều trị

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Mặc dù chưa có nhiều kinh nghiệm về quá liều valsartan, nhưng dấu hiệu chính có thể thấy là hạ huyết áp nặng. Nếu mới uống thuốc, nên gây nôn. Mặt khác, điều trị thông thường là tiến hành truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý.
Loại máu không thể loại trừ được valsartan.

DÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.
Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: Tiêu chuẩn cơ sở
HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Để xa tầm tay của trẻ em.

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.*



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Sản xuất tại: CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA (**SaVipharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a Khu Công nghiệp /KCX Tân Thuận, Q.7,
TP.HCM
ĐT : +84 8 37700 142-143-144
Fax: +84 8 37700 145

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 27 tháng 12 năm 2014

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH



**TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG**
Lỗ Minh Hùng



[Signature]