



Rx - Thuốc bán theo đơn

Diovan®

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Diovan 80 mg: Màu đỏ nhạt, hình tròn, có cạnh xiên, có vạch trên một mặt; có khắc chữ "DV" trên mặt có vạch và chữ "NVR" trên mặt kia.

Diovan 160 mg: Màu da cam-xám, hình bầu dục, có vạch trên một mặt; có khắc chữ "DX/DX" trên một mặt và chữ "NVR" trên mặt kia.

Hoạt chất:

Một viên chứa 80 mg hoặc 160 mg valsartan.

Tá dược

Viên nén: Cellulose vi tinh thể, crospovidone, silic dạng keo khan, magnesi stearat, hypromellose, titan dioxit (E171), macrogol 8000, oxid sắt màu đỏ (E172), oxid sắt màu vàng (E172), oxid sắt màu đen (E172); chỉ có ở 160 mg).

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 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.

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

Sau nhồi máu cơ tim

Diovan được chỉ định để cải thiện sự sống còn sau nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân ổn định về lâm sàng có các dấu hiệu, triệu chứng hoặc biểu hiện X-quang về suy thất trái và/hoặc có rối loạn chức năng tâm thu thất trái (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SANG).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Tăng huyết áp

Liều khuyến cáo của Diovan là 80 mg hoặc 160 mg viên nén bao phim, 1 lần/ngày, không phân biệt chủng tộc, tuổi hoặc giới tính. Tác dụng chống 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 320 mg viên nén bao phim hoặc có thể thêm thuốc lợi tiểu.

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

Suy tim

Liều khởi đầu khuyến cáo của Diovan là 40 mg viên nén bao phim, 2 lần/ngày. Tăng liều lên đến 80 mg-160 mg, 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 320 mg chia làm nhiều lần.

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

Sau nhồi máu cơ tim

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

Liều đích tối đa là 160 mg, 2 lần/ngày. Nói chung, bệnh nhân được khuyến cáo đạt được mức liều 80 mg, 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 vì 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 đo đường mật và không bị ứ mật.

Sử dụng ở trẻ em và thiếu niên

Độ an toàn và hiệu quả của Diovan 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.



Rx – Thuốc bán theo đơn

Diovan®

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Diovan 80 mg: Màu đỏ nhạt, hình tròn, có cạnh xiên, có vạch trên một mặt; có khắc chữ "DV" trên mặt có vạch và chữ "NVR" trên mặt kia.

Diovan 160 mg: Màu da cam-xám, hình bầu dục, có vạch trên một mặt, có khắc chữ "DX/DX" trên một mặt và chữ "NVR" trên mặt kia.

Hoạt chất:

Một viên chứa 80 mg hoặc 160 mg valsartan.

Tà dược

Viên nén: Cellulose vi tinh thể, crospovidone, siic dạng keo khan, magnesi stearat, hypromellose, titan dioxide (E171), macrogol 8000, oxid sắt màu đỏ (E172), oxid sắt màu vàng (E172), oxid sắt màu đen (E172; chỉ có ở 160 mg).

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 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.

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

Sau nhồi máu cơ tim

Diovan được chỉ định để cải thiện sự sống còn sau nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân ổn định về lâm sàng có các dấu hiệu, triệu chứng hoặc biểu hiện X-quang về suy thất trái và/hoặc có rối loạn chức năng tâm thu thất trái (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SANG).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Tăng huyết áp

Liều khuyến cáo của Diovan là 80 mg hoặc 160 mg viên nén bao phim, 1 lần/ngày, không phân biệt chủng tộc, tuổi hoặc giới tính. Tác dụng chống 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 320 mg viên nén bao phim hoặc có thể thêm thuốc lợi tiểu.

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

Suy tim

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

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

Sau nhồi máu cơ tim

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

Liều đích tối đa là 160 mg, 2 lần/ngày. Nói chung, bệnh nhân được khuyến cáo đạt được mức liều 80 mg, 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 Diovan 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

Viên nén bao phim: Diovan nên uống cách xa bữa ăn và nên dùng kèm với nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

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

Sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin (ARBs) – bao gồm Diovan – hoặc thuốc ức chế men chuyển (ACEIs) với aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, mục Thuốc phong tỏa kép hệ Renin Angiotensin RAS).

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

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 Diovan 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 Diovan. Mất natri và/hoặc mất dịch cần được điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng Diovan, ví dụ giảm liều thuốc lợi tiểu.

Nếu xảy ra hạ huyết áp, phải đặt bệnh nhân nằm ngửa và nếu cần, truyền tinh 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 Diovan trong thời gian ngắn cho 12 bệnh nhân bị tăng huyết áp do mạch máu thận thu 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 nồng độ 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 kháng thụ thể antagonists (ARBs) – bao gồm Diovan – hoặc thuốc ức chế men chuyển (ACEIs) với aliskiren ở bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận - GFR < 30 mL/phút) (xem phần TƯƠNG TÁC 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 DƯỢC LÝ LÂM SÀNG). 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 Diovan ở những bệnh nhân bị suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim thường dẫn đến giảm phần nào về huyết áp, nhưng việc ngưng dùng Diovan 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 thận 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 kháng thụ thể angiotensin có liên quan với thiếu niệu và/hoặc tăng nồng độ 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 chặn beta và valsartan (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG).

Phụ mạch

Phụ mạch, bao gồm sưng thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sưng mắt, mũi, 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 phụ mạch khi dùng các thuốc khác bao gồm cả thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Diovan nên được ngưng ngay lập tức ở những bệnh nhân bị phụ mạch, và không nên tái sử dụng Diovan nữa.



Thuốc phong tỏa kép hệ Renin – Angiotensin (RAS)

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin (ARBs), bao gồm Diovan, với các thuốc khác phong tỏa hệ RAS như thuốc ức chế men chuyển (ACEIs) hoặc Aiskiren (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, mục Thuốc phong tỏa kép hệ Renin – Angiotensin).

TƯƠNG TÁC THUỐC

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

Việc sử dụng đồng thời thuốc đối kháng với thụ thể Angiotensin, bao gồm Diovan, 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 Diovan và các thuốc khác tác động lên hệ RAS (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Việc sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin (ARB) bao gồm Diovan - hoặc thuốc ức chế men chuyển (ACEIs) với aiskiren, 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 Diovan - hoặc ACEIs với aiskiren là chống chỉ định với những bệnh nhân bị dài 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 (NSAIDs) 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 NSAIDs, 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 NSAIDs.

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 Diovan. 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 Diovan.

Các chất vận chuyển: Kết quả từ một nghiên cứu trong ống nghiệm trên mô gan người cho thấy valsartan là một chất nền của chất vận chuyển hấp thu 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.

Vi 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.

PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI (WOCBP), PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có khả năng mang thai

Tương tự như bất kỳ loại thuốc nào có tác động trực tiếp trên RAAS, Diovan không nên được sử dụng ở phụ nữ có dự định mang thai. Các bác sĩ khi kê toa bất kỳ tác nhân nào tác động lên RAAS nên tư vấn cho các phụ nữ có khả năng mang thai về nguy cơ tiềm ẩn của các thuốc này trong thời gian mang thai.

Phụ nữ có thai

Tương tự như bất kỳ loại thuốc nào có tác động trực tiếp trên RAAS, Diovan không được sử dụng trong thời kỳ mang thai (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Do cơ chế tác dụng của các thuốc đối kháng 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 trị 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 tàng của những khiếm khuyết ở trẻ sơ sinh. Đã có báo cáo về sẩy 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 ngưng Diovan càng sớm càng tốt (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

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 nuôi con bú, không khuyến cáo Diovan ở bà mẹ đang cho con bú.

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 (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

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 thân là 0,82 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).

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Tăng huyết áp

Dùng Diovan cho bệnh nhân bị tăng huyết áp dẫn đến giảm huyết áp mà không ảnh hưởng đến nhịp mạch.

Trên hầu hết bệnh nhân, sau khi dùng một liều đơn đường uống, khởi phát tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra trong vòng 2 giờ, và hạ huyết áp tối đa đạt được trong vòng 4-6 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài trên 24 giờ sau khi dùng. Trong thời gian

dùng thuốc liên tục với liều lặp đi lặp lại, sự giảm tối đa về huyết áp ở bất kỳ liều nào nói chung đạt được trong vòng 2-4 tuần và được duy trì trong suốt quá trình điều trị dài hạn. Khi phối hợp với hydrochlorothiazide đã đạt được sự giảm huyết áp thêm đáng kể.

Ngừng dùng Diovan đột ngột không liên quan đến tăng huyết áp đối hoặc các tác dụng phụ trên lâm sàng.

Trong các nghiên cứu dùng đa liều ở bệnh nhân tăng huyết áp, valsartan không có tác dụng đáng kể trên cholesterol toàn phần, triglyceride lúc đói, glucose huyết thanh lúc đói hoặc acid uric.

Suy tim

Trên Huyết động học và thần kinh thể dục. Huyết động học và thần kinh thể dục trong huyết tương được lượng giá ở các bệnh nhân suy tim độ II-IV theo phân loại của Hiệp hội Tim New York (NYHA) với áp lực mao mạch phổi bất >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 các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, dùng valsartan đơn liều và đa liều phối hợp với một thuốc ức chế men chuyển angiotensin đã làm cải thiện huyết động học bao gồm áp lực mao mạch phổi bất (PCWP), huyết áp tâm trương động mạch phổi (PAD) và huyết áp tâm thu (SBP).

Đã quan sát thấy giảm nồng độ aldosterone (PA) và noradrenalin huyết tương (PNE) sau 28 ngày điều trị. Trong nghiên cứu thứ hai chỉ bao gồm những bệnh nhân không được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin ít nhất 6 tháng trước khi điều trị với valsartan, valsartan đã làm cải thiện đáng kể áp lực mao mạch phổi bất (PCWP), kháng lực của mạch máu toàn thân (SVR), cung lượng tim (CO) và huyết áp tâm thu sau 28 ngày điều trị. Trong nghiên cứu dài hạn Val-HeFT, noradrenalin huyết tương và natriuretic peptide não (BNP) giảm đáng kể so với nồng độ ban đầu ở nhóm điều trị bằng valsartan so với nhóm giả dược.

Tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong. Val-HeFT là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, đa quốc gia, so sánh valsartan với giả dược về tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân suy tim độ II (62%), độ III (36%) và độ IV (2%) theo phân loại của NYHA đang điều trị thông thường với LVEF <40% và đường kính bên trong của tâm thất trái ở thì tâm trương (LVIDD) > 2,9 cm². Nghiên cứu này bao gồm 5010 bệnh nhân ở 16 nước được cho dùng ngẫu nhiên valsartan hoặc giả dược cùng với tất cả điều trị thích hợp khác bao gồm thuốc ức chế men chuyển angiotensin (93%), thuốc lợi tiểu (88%), digoxin (87%) và thuốc chẹn beta (36%). Thời gian theo dõi trung bình gần 2 năm. Liều dùng Diovan trung bình hàng ngày trong thử nghiệm Val-HeFT là 254 mg. Nghiên cứu này có 2 tiêu chí chính: tất cả nguyên nhân tử vong (thời gian dẫn đến tử vong) và tỷ lệ suy tim (thời gian dẫn đến điều trị suy tim lần đầu) được xác định gồm tử vong, đột tử có hồi sức, nhập viện do suy tim, hoặc truyền tĩnh mạch thuốc tăng cơ bóp cơ tim hoặc thuốc giãn mạch trong 4 giờ hoặc lâu hơn mà không nằm viện. Mọi nguyên nhân gây tử vong đều tương tự ở nhóm dùng valsartan và nhóm giả dược. Tỷ lệ mắc bệnh giảm đáng kể là 13,2% khi dùng valsartan so với dùng giả dược. Lợi ích



dấu tìn là giảm 27,5% nguy cơ dẫn đến nhồi máu cơ tim lần đầu tiên. Lợi ích lớn nhất gặp ở bệnh nhân không dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn beta. Tuy nhiên, đã ghi nhận sự giảm nguy cơ thiên về nhóm giả được đối với nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp ba thuốc gồm thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển angiotensin và valsartan. Các nghiên cứu thêm như VALIANT (xem phần Sau nhồi máu cơ tim), trong đó tỷ lệ tử vong không tăng ở những bệnh nhân này, đã làm giảm bớt sự quan ngại về việc điều trị kết hợp ba loại thuốc này.

Khả năng luyện tập và sức chịu đựng. Hiệu quả của valsartan thêm vào điều trị suy tim thông thường về sức chịu đựng khi luyện tập đã được đánh giá bằng phương pháp Modified Naughton ở những bệnh nhân bị suy tim độ II-IV theo phân loại của NYHA có rối loạn chức năng thất trái (LVEF \leq 40%). Thời gian luyện tập tăng lên từ mức ban đầu đối với tất cả các nhóm điều trị đã được quan sát. Đã ghi nhận mức tăng trung bình về thời gian luyện tập từ mức ban đầu ở nhóm dùng valsartan cao hơn so với nhóm dùng giả được, mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê. Sự cải thiện lớn nhất quan sát được ở phân nhóm bệnh nhân không điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong đó thay đổi trung bình về thời gian luyện tập cao hơn gấp 2 lần ở nhóm dùng valsartan so với nhóm dùng giả được. Hiệu quả của valsartan tương đương với enalapril về khả năng luyện tập với thử nghiệm đi bộ 6 phút đã được xác định ở nhóm bệnh nhân suy tim độ II và III theo phân loại của NYHA với phần suất tổng máu thất trái \leq 45% là những người đã được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin ít nhất trong 3 tháng trước khi tham gia vào nghiên cứu. Dùng valsartan 80 mg đến 160 mg, 1 lần/ngày ít nhất là có hiệu quả tương tự như dùng enalapril 5 mg đến 10 mg, 2 lần/ngày đối với khả năng luyện tập khi được đánh giá bằng thử nghiệm đi bộ 6 phút ở những bệnh nhân trước đây đã được điều trị ổn định bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin và chuyển trực tiếp sang valsartan hoặc enalapril.

Phân loại theo NYHA, Dấu hiệu và triệu chứng, Chất lượng sống, Phần suất tổng máu. Trong nghiên cứu Val-HeFT, những bệnh nhân được điều trị valsartan cho thấy cải thiện đáng kể về độ suy tim theo phân loại của NYHA, các dấu hiệu và triệu chứng suy tim bao gồm khó thở, mệt mỏi, phù và búng rạn so với giả được. Bệnh nhân điều trị bằng valsartan có chất lượng sống tốt hơn so với điều trị bằng giả được đã được chứng minh bằng sự thay đổi điểm số chất lượng sống trong suy tim với phương pháp Minnesota Living vào thời điểm kết thúc so với ban đầu. Khả năng bơm máu ở bệnh nhân điều trị bằng valsartan tăng lên đáng kể và LVIDD giảm đáng kể từ ban đầu đến cuối nghiên cứu so với giả được.

Sau nhồi máu cơ tim

Thử nghiệm dùng valsartan trong nhồi máu cơ tim cấp (VALIANT) là một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng, đa quốc gia trên 14.703 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp với các dấu hiệu, triệu chứng hoặc bằng chứng suy tim sung huyết trên X-quang

và/hoặc bằng chứng về rối loạn chức năng tâm thu ở tâm thất trái (biểu hiện như phần suất tổng máu \leq 40% qua chụp X-quang tâm thất bằng đồng vị phóng xạ hoặc \leq 35% bằng siêu âm tim hoặc chụp X-quang mạch máu tâm thất bằng chất cản quang). Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong vòng 12 giờ đến 10 ngày sau khởi phát triệu chứng nhồi máu cơ tim vào một trong ba nhóm: nhóm valsartan (được chuẩn độ liều từ 20 mg, 2 lần/ngày đến liều dung nạp cao nhất đến mức tối đa là 160 mg, 2 lần/ngày), captopril là thuốc ức chế men chuyển angiotensin (được chuẩn độ liều từ 6,25 mg, 3 lần/ngày đến liều dung nạp cao nhất đến mức tối đa là 50 mg, 3 lần/ngày), hoặc kết hợp với valsartan và captopril. Trong nhóm kết hợp, liều valsartan được chuẩn độ từ 20 mg, 2 lần/ngày đến liều dung nạp cao nhất đến mức tối đa là 80 mg, 2 lần/ngày; liều captopril tương tự như khi dùng đơn trị liệu. Thời gian điều trị trung bình là 2 năm. Liều Diwan trung bình hàng ngày trong nhóm dùng đơn trị liệu là 217 mg. Điều trị cơ bản bao gồm acid acetylsalicylic (91%), thuốc chẹn beta (70%), thuốc ức chế men chuyển angiotensin (40%), thuốc làm tan huyết khối (35%), và các statin (34%). Nhóm được nghiên cứu gồm 69% nam, 94% người da trắng và 53% từ 65 tuổi trở lên. Tiêu chí đánh giá chính là thời gian dẫn đến tử vong do mọi nguyên nhân.

Valsartan ít nhất có hiệu quả bằng với captopril trong việc làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân sau nhồi máu cơ tim. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân tương tự nhau ở nhóm dùng valsartan (19,9%), captopril (19,5%) và valsartan + captopril (19,3%). Valsartan cũng có hiệu quả trong việc làm kéo dài thời gian dẫn đến tử vong và làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch, thời gian nằm viện do suy tim, nhồi máu cơ tim tái phát, ngừng tim được hồi sức và đột quỵ không gây tử vong (tiêu chí đánh giá phụ).

Vì đây là một thử nghiệm có kiểm soát chủ động (captopril), phân tích thêm về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân đã được thực hiện để ước tính tác dụng của valsartan so với giả được. Khi sử dụng kết quả của các thử nghiệm về nhồi máu cơ tim trước đây để tham khảo như các thử nghiệm SAVE, AIRE và TRACE - tác dụng được ước tính của valsartan đã bảo tồn 99,6% tác dụng của captopril (97,5% CI = 60-139%). Sự kết hợp valsartan với captopril không tạo ra lợi ích thêm so với dùng captopril đơn thuần. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân dựa trên tuổi, giới tính, chủng tộc, điều trị cơ bản hoặc bệnh có sẵn.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tỷ lệ tử vong hoặc tỷ lệ bệnh do tim mạch khi dùng các thuốc chẹn beta cùng với phối hợp valsartan + captopril, valsartan đơn thuần hoặc captopril đơn thuần. Bất kể điều trị thuốc nào trong nghiên cứu, tỷ lệ tử vong đều cao hơn ở nhóm bệnh nhân không được điều trị bằng thuốc chẹn beta, cho thấy là lợi ích của thuốc chẹn beta đã biết trong nhóm bệnh nhân này đã được duy trì trong thử nghiệm. Ngoài ra, lợi ích điều trị của việc kết hợp valsartan + captopril, đơn trị liệu valsartan và đơn trị liệu captopril đã được duy trì ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chẹn beta.



TrungTamThuoc.com

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÁNG

Dữ liệu tiền lâm sàng từ các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính gen, khả năng gây ung thư và ảnh hưởng trên khả năng sinh sản cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào trên người.

Được lý an toàn và độc tính dài hạn

Trong một loạt nghiên cứu tiền lâm sàng tiến hành trên một số loài động vật, ở đây đã không phát hiện sẽ loại trừ việc sử dụng liều điều trị của valsartan cho người. Trong các nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng, liều cao valsartan (200 đến 600 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày) gây ra giảm các thông số tế bào hồng cầu ở chuột (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit) và bằng chứng về thay đổi trong huyết động học tại thận (hội tăng nito urê huyết, và tăng sản tại ống thận và chứng tăng bạch cầu ưa kiềm ở nam giới). Với những liều ở chuột (200 và 600 mg/kg/ngày) được khoảng 6 và 18 lần liều tối đa được khuyến cáo trên người theo mg/m² (tính toán giả định với liều uống 320 mg/ngày và một bệnh nhân 60 kg). Với khi đười ươi ở liều tương ứng, có những thay đổi tương tự, nhưng nặng hơn, đặc biệt là tại thận nơi những thay đổi phát triển bệnh thận bao gồm tăng nito urê và creatinine huyết. Sự phi đại các tế bào gần cầu thận cũng được thấy trong cả hai loài. Tất cả các thay đổi này được coi là do tác động dược lý của của valsartan để hạ huyết áp kéo dài, đặc biệt với khi đười ươi. Đối với liều điều trị của valsartan ở người, sự phi đại của các tế bào gần cầu thận dường như không có bất kỳ liên quan nào.

Độc tính sinh sản

Valsartan không có tác dụng không mong muốn trên năng suất sinh sản ở chuột cống đực và cái ở mức liều uống lên đến 200 mg/kg/ngày. Trong các nghiên cứu phát triển phôi thai (Segment II) ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ, độc tính trên thai được quan sát gần với độc tính trên chuột mẹ ở liều valsartan 600 mg/kg/ngày và trên thỏ với liều của 10 mg/kg/ngày. Trong một nghiên cứu phát triển độc tính sau sinh và chu sinh (segment III), đời con của chuột cống được cho dùng 600 mg/kg/ngày trong 3 tháng cuối thai kỳ và trong khi cho con bú cho thấy giảm nhẹ tỷ lệ sống sót và sự phát triển hơi chậm (xem phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN). Các phát hiện về an toàn tiền lâm sàng chính được quy cho tác dụng dược lý của thuốc và chưa được chứng minh là có ý nghĩa trên lâm sàng.

Tính gây đột biến

Valsartan không có khả năng gây đột biến ở cấp độ gen hoặc nhiễm sắc thể trong nhiều nghiên cứu *in vitro* chuẩn và nghiên cứu độc tính gen *in vivo*.

Tính gây ung thư

Không có bằng chứng về tính gây ung thư khi dùng valsartan cho chuột nhắt và chuột cống trong 2 năm ở mức liều lên đến 180 và 200 mg/kg/ngày tương ứng.

TƯƠNG KÝ

Chưa được ghi nhận.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C, giữ thuốc trong bao bì gốc.

Không dùng Diovan quá hạn sử dụng được ghi "EXP" trên bao bì.

Điavan phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

NHÀ SẢN XUẤT

Novartis Farmaceutica, S.A.

Ronda Santa Maria, 158

08210 Barbera Del Valles (Barcelona)

Espana/Tây Ban Nha

Cho Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ

Tờ hướng dẫn sử dụng cho toàn cầu

Ngày phát hành thông tin: Tháng 12 năm 2014, phiên bản tiếng Việt tháng 03 năm 2016.

® = Nhãn hiệu đã đăng ký

Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ.



TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng trên bệnh nhân bị tăng huyết áp, tần suất chung bị các phản ứng phụ (ADRs) được so sánh với giả dược và phù hợp với tính chất dược lý của valsartan. Tần suất của các phản ứng 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 phản ứng phụ được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng, kinh nghiệm hậu mãi và các kết quả cận lâm sàng được liệt kê dưới đây theo nhóm hệ thống cơ quan.

Các phản ứng phụ được xếp loại theo tần suất, đầu tiên là hay gặp nhất, sử dụng quy ước sau đây: rất hay gặp (≥ 1/10); hay gặp (≥ 1/100, < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000, < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000, < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000) bao gồm cả các báo cáo lẻ tẻ. Với mỗi nhóm tần suất, các phản ứng phụ được xếp loại theo thứ tự độ nghiêm trọng giảm dần.

Đối với các phản ứng phụ được báo cáo từ kinh nghiệm hậu mãi và các kết quả cận lâm sàng không thể sắp xếp vào bất cứ tần suất phản ứng phụ nào và do đó chúng được đề cập với tần suất "chưa biết".

Tăng huyết áp

Bảng 1: Phản ứng bất lợi trên tăng huyết áp

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết	
Chưa biết	Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu
Rối loạn về hệ miễn dịch	
Chưa biết	Quá mẫn cảm bao gồm bệnh huyết thanh
Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng	
Chưa biết	Tăng kali huyết, hạ natri huyết
Rối loạn về tai và mê đạo	
ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn về mạch	
Chưa biết	Viêm mạch
Rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất	
ít gặp	Ho
Rối loạn về dạ dày ruột	
ít gặp	Đau bụng
Rối loạn về gan mật	
Chưa biết	Xét nghiệm chức năng gan bất thường bao gồm tăng bilirubin huyết.
Rối loạn về da và mô dưới da	
Chưa biết	Phù mạch, viêm da bóng nước, ban, ngứa



Rối loạn về cơ xương và mô liên kết	
Chưa biết	Đau cơ
Rối loạn về thần và tiết niệu	
Chưa biết	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 đục nặng, 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 cơ bản của bệnh nhân. Các phản ứng phụ xảy ra ở các bệnh nhân suy tim và/hoặc sau nhồi máu cơ tim được liệt kê dưới đây.

Bảng 2: Phản ứng bất lợi trên suy tim và/hoặc sau nhồi máu cơ tim

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết	
Chưa biết	Giảm tiểu cầu
Rối loạn về hệ miễn dịch	
Chưa biết	Quá mẫn cảm bao gồm bệnh huyết thanh
Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng	
ít gặp	Tăng kali huyết
Chưa biết	Tăng kali huyết, hạ natri huyết
Rối loạn về hệ thần kinh	
Hay 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	
Hay gặp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng
Chưa biết	Viêm mạch
Rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất	
ít gặp	Ho
Rối loạn về dạ dày ruột	
ít gặp	Buồn nôn, tiêu chảy