

TYOVAL 80 MG FILM-COATED TABLET

TYOVAL 160 MG FILM-COATED TABLET

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

TYOVAL 80 MG FILM-COATED TABLET

Thành phần hoạt chất: valsartan 80 mg

Thành phần tá dược: silicified microcrystallin cellulose, crospovidon, colloidal silicon dioxid, magnesium stearat, macrogol poly (vinyl alcohol) grafted copolymer, titanium dioxid, talc, ferric oxide red.

TYOVAL 160 MG FILM-COATED TABLET

Thành phần hoạt chất: valsartan 160 mg

Thành phần tá dược: silicified microcrystallin cellulose, crospovidon, colloidal silicon dioxid, magnesium stearat, macrogol poly (vinyl alcohol) grafted copolymer, titanium dioxid, talc, ferric oxide red, ferric oxide yellow.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc:

TYOVAL 80 MG FILM-COATED TABLET: Viên nén bao phim màu hồng, hình tròn, hai mặt lõm, có khắc vạch ở một mặt.

TYOVAL 160 MG FILM-COATED TABLET: Viên nén bao phim màu cam nhạt, hình tròn, hai mặt lõm, có khắc vạch ở một mặt.

3. 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 enzym 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.

Sau nhồi máu cơ tim

Valsartan được chỉ định để cải thiện sự sống còn sau nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân người lớn 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.

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều dùng

Người lớn

Tăng huyết áp

Liều khuyến cáo là 80 mg hoặc 160 mg 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 320 mg 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 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 bề 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 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 creatinin > 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

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

5. Chống chỉ định

- Mẫn cảm với hoạt chất hay bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật và ứ mật.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.
- Dùng đồng thời valsartan với sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Tăng kali máu

Không khuyến cáo dùng đồng thời với chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, muối thay thế có chứa kali, hoặc các thuốc khác làm tăng nồng độ kali (như heparin,...).

Nên tiến hành theo dõi nồng độ kali một cách thích hợp.

Suy giảm chức năng thận

Hiện chưa có kinh nghiệm về sử dụng valsartan an toàn ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 10 mL/phút và những bệnh nhân đang thẩm phân, do đó nên sử dụng valsartan thận trọng ở những bệnh nhân này. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinin > 10 mL/phút.

Chống chỉ định dùng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin- bao gồm valsartan - hoặc

thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin với aliskiren ở bệnh nhân suy thận (GFR < 60 mL/phút/1,73 m²).

Suy gan

Cần sử dụng valsartan thận trọng ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình không kèm ứ mật.

Bệnh nhân mất natri và/hoặc mất dịch

Những trường hợp mất natri và/hoặc mất dịch nặng, như trường hợp do dùng liều cao thuốc lợi tiểu, triệu chứng hạ huyết áp có thể xảy ra ở một vài trường hợp hiếm gặp sau khi bắt đầu điều trị với valsartan. Nên điều chỉnh tình trạng mất natri và/hoặc mất dịch trước khi bắt đầu điều trị bằng valsartan, ví dụ như giảm liều thuốc lợi tiểu.

Hẹp động mạch thận

Sự an toàn khi sử dụng valsartan cho những bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở bệnh nhân chỉ còn một thận chưa được thiết lập.

Điều trị ngắn hạn bằng valsartan cho 12 bệnh nhân bị tăng huyết áp mạch máu thận thứ phát do hẹp động mạch thận một bên không gây nên sự thay đổi đáng kể nào trong huyết động học thận, creatinin huyết thanh hay nitrogen urê máu (BUN). Tuy nhiên, các thuốc khác ảnh hưởng trên hệ renin-angiotensin có thể làm tăng urê máu và creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên, vì vậy khuyến cáo theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân điều trị với valsartan.

Cấy ghép thận

Hiện chưa có kinh nghiệm nào về an toàn của việc sử dụng valsartan cho những bệnh nhân vừa trải qua cấy ghép thận.

Cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân bị cường aldosteron nguyên phát không nên điều trị với valsartan vì hệ renin-angiotensin của họ bị bất hoạt.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn

Cũng như tất cả các thuốc giãn mạch khác, phải thận trọng đặc biệt khi chỉ định valsartan cho bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc đang bị bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn (HOCM).

Phụ nữ có thai

Không nên khởi đầu điều trị bằng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA) ở phụ nữ có thai. Trừ khi tiếp tục điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II được xem là cần thiết, ở những bệnh nhân dự định mang thai nên đổi sang liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn cho phụ nữ có thai. Phải ngưng điều trị bằng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ngay lập tức khi được chẩn đoán có thai và nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Nhồi máu cơ tim gần đây

Phối hợp captopril và valsartan đã được chứng minh là không làm tăng thêm lợi ích lâm sàng, thay vào đó là tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn so với các phương pháp điều trị tương ứng. Do đó, không khuyến cáo phối hợp valsartan với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Nên thận trọng khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim. Phải luôn đánh giá tình trạng bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim bao gồm đánh giá chức năng thận.

Sử dụng valsartan ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim thường gây hạ huyết áp, nhưng việc ngưng điều trị do tiếp tục hạ huyết áp có triệu chứng là không cần thiết thực hiện theo hướng dẫn sử dụng thuốc đã ban hành.

Suy tim

Nguy cơ của các tác dụng không mong muốn, đặc biệt là hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) có thể tăng khi dùng valsartan phối hợp với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Ở bệnh nhân suy tim, phối hợp đồng thời 3 thuốc: thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn beta và valsartan đã được chứng minh là không có bất kỳ lợi ích lâm sàng nào. Sự phối hợp này rõ ràng làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn và do đó không được khuyến cáo.

Nên thận trọng khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân suy tim. Nên luôn luôn đánh giá tình trạng bệnh nhân suy tim bao gồm đánh giá chức năng thận.

Sử dụng valsartan cho bệnh nhân suy tim thường gây hạ huyết áp, nhưng việc ngưng điều trị do tiếp tục hạ huyết áp có triệu chứng là không cần thiết phải thực hiện theo hướng dẫn sử dụng thuốc đã ban hành.

Ở những bệnh nhân có chức năng thận có thể phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng), điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có thể liên quan đến thiếu niệu và/hoặc tăng urê máu tiến triển và ở một vài trường hợp hiếm gặp là suy thận cấp và/hoặc tử vong. Vì valsartan là thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên không thể loại trừ khả năng điều trị bằng valsartan có liên quan tới suy giảm chức năng thận.

Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Các tình trạng khác với sự kích thích của hệ renin-angiotensin

Ở những bệnh nhân có chức năng thận có thể phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng), điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có liên quan đến thiếu niệu và/hoặc tăng urê máu tiến triển và ở một vài trường hợp hiếm gặp là suy thận cấp và/hoặc tử vong. Vì valsartan là thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên không thể loại trừ khả năng điều trị bằng valsartan có liên quan tới suy giảm chức năng thận.

Tiền sử phù mạch

Phù mạch, bao gồm sung thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sung 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 enzym chuyển angiotensin.

Nên ngưng valsartan ngay lập tức ở những bệnh nhân bị phù mạch, và không nên tái sử dụng valsartan.

Phong bế kép hệ renin - angiotensin - aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Vì vậy, không khuyến cáo phong bế kép RAAS thông qua sử dụng phối hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu xem xét thấy liệu pháp phong bế kép là hoàn toàn cần thiết, chỉ nên dùng dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Trẻ em

Chức năng thận

Chưa có nghiên cứu về sử dụng valsartan cho trẻ em có độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút và trẻ em đang thẩm phân, do đó không khuyến cáo dùng valsartan cho nhóm bệnh nhân này.

Không cần phải điều chỉnh liều ở trẻ em có độ thanh thải creatinin > 30 mL/phút. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận và nồng độ kali trong huyết thanh trong thời gian điều trị bằng valsartan, đặc biệt là trong trường hợp có kèm theo các triệu chứng khác (sốt, mất nước) có thể làm suy giảm chức năng thận. Chống chỉ định dùng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II – bao gồm valsartan – hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin với aliskiren ở bệnh nhân suy thận ($GFR < 60$ mL/phút/1,73 m²).

Chức năng gan

Giống như ở người trưởng thành, chống chỉ định valsartan cho trẻ em bị suy gan, xơ gan mật và ứ mật. Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng valsartan cho trẻ em suy gan nhẹ đến trung bình còn hạn chế. Liều valsartan không nên vượt quá 80 mg ở những bệnh nhân này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không khuyến cáo sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Chưa xác định được bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong 3 tháng đầu thai kỳ; tuy nhiên không thể loại trừ việc tăng nhẹ nguy cơ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học có đối chứng về nguy cơ đối với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II thì những nguy cơ tương tự cũng có thể xảy ra với nhóm thuốc này. Trừ khi cần thiết phải tiếp tục điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, những bệnh nhân dự định mang thai nên đổi sang liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn cho phụ nữ có thai. Phải ngưng điều trị bằng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ngay lập tức khi được chẩn đoán có thai và bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế nếu thích hợp.

Đã có chứng minh việc phơi nhiễm với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng giữa và cuối của thai kỳ gây độc tính cho thai nhi (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa sọ) và cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Khuyến cáo nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ nếu phơi nhiễm với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II từ 3 tháng giữa của thai kỳ.

Theo dõi chặt chẽ tác dụng hạ huyết áp ở trẻ sơ sinh có mẹ đã điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Vì không có thông tin về việc sử dụng valsartan trong thời kỳ cho con bú nên không khuyến cáo sử dụng valsartan và nên thay thế bằng những phương pháp điều trị khác đã được chứng minh là an toàn cho phụ nữ cho con bú, đặc biệt là khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Khả năng sinh sản

Valsartan không gây tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản của chuột đực và cái ở liều lên đến 200 mg/kg/ngày. Liều này cao gấp 6 lần liều tối đa được khuyến cáo ở người tính theo mg/m² (tính toán dựa trên liều uống valsartan 320 mg/ngày và ở bệnh nhân 60 kg).

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng đôi khi chóng mặt hoặc mệt mỏi có thể xảy ra khi dùng valsartan.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng sự phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua sử dụng phối hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng

thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn của các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân RAAS duy nhất.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin (RAS) bằng các thuốc ARB, ACEI hoặc aliskiren

Chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (ARB) - bao gồm cả valsartan - hoặc các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACEI) với aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$).

Phối hợp không được khuyến cáo

Lithi

Đã có báo cáo về sự gia tăng có thể hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính trong quá trình sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Do thiếu kinh nghiệm trong việc dùng đồng thời valsartan và lithi, phối hợp này không được khuyến cáo. Nếu phối hợp là cần thiết, khuyến cáo theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali, muối thay thế có chứa kali, và các thuốc làm tăng nồng độ kali

Nếu xem xét thấy cần phối hợp valsartan với các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali, khuyến cáo theo dõi nồng độ kali trong huyết tương.

Phối hợp yêu cầu thận trọng

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic > 3 g/ngày, và các NSAID không chọn lọc

Khi dùng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II với các thuốc NSAID, có thể xảy ra sự giảm hiệu quả hạ huyết áp. Hơn nữa, khi dùng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II và các NSAID có thể làm tăng nguy cơ chức năng thận xấu đi và tăng nồng độ kali trong huyết thanh. Do đó, khuyến cáo theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị cũng như bù nước đầy đủ cho bệnh nhân.

Các chất vận chuyển

Dữ liệu *in vitro* cho thấy valsartan là một chất nền của chất vận chuyển hấp thu thuốc vào bên trong gan OATP1B1/OATP1B3 và chất vận chuyển thuốc ra ngoài gan MRP2. Chưa biết về sự liên quan lâm sàng của phát hiện này. Điều trị đồng thời bằng các chất ức chế chất vận chuyển thuốc vào trong gan (như rifampin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra ngoài gan (như ritonavir) có thể làm tăng sự phơi nhiễm toàn thân với valsartan. Thực hiện chăm sóc thích hợp khi bắt đầu hoặc kết thúc phối hợp điều trị của các thuốc này.

Tương tác khác

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc với valsartan, không thấy có tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng với valsartan hay với bất kỳ các thuốc sau: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenclamid.

Trẻ em

Ở trẻ em và thanh thiếu niên tăng huyết áp thường có những bất thường ở thận, khuyến cáo thận trọng khi dùng đồng thời valsartan với các thuốc khác ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên bệnh nhân trưởng thành bị tăng huyết áp, tần

suất chung của các tác dụng không mong muốn (ADR) được so sánh với giả dược và phù hợp với tính chất dược lý của valsartan. Tần suất của các tác dụng không mong muốn 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 được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng, kinh nghiệm sau khi lưu hành và các kết quả cận lâm sàng được liệt kê theo hệ thống cơ quan.

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất, sử dụng quy ước sau đây: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$), bao gồm cả các báo cáo riêng lẻ.

Với mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được xếp loại theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Đối với tất cả các tác dụng không mong muốn được báo cáo từ kinh nghiệm sau khi lưu hành và các kết quả cận lâm sàng mà không thể sắp xếp vào bất cứ tần suất tác dụng không mong muốn nào, chúng được đề cập với tần suất “chưa biết”.

Tăng huyết áp

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Chưa biết	Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	
Chưa biết	Quá mẫn, kể cả bệnh huyết thanh
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Chưa biết	Tăng nồng độ kali trong huyết thanh, hạ natri máu
Rối loạn tai và mê đạo	
Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn mạch	
Chưa biết	Viêm mạch
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	
Ít gặp	Đau bụng
Rối loạn gan mật	
Chưa biết	Tăng giá trị các thông số chức năng gan gồm cả tăng nồng độ bilirubin huyết thanh
Rối loạn da và mô dưới da	
Chưa biết	Phù mạch, phát ban, ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Chưa biết	Đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	
Chưa biết	Suy thận và hư hại thận, tăng nồng độ creatinin huyết thanh
Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc	
Ít gặp	Mệt mỏi

Trẻ em

Tăng huyết áp

Tác dụng hạ huyết áp của valsartan đã được đánh giá trong hai nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi (mỗi nghiên cứu sau một giai đoạn hoặc nghiên cứu mở rộng) và một nghiên cứu nhãn mở. Những nghiên cứu này bao gồm 771 trẻ em từ 6 đến dưới 18 tuổi có và không có bệnh thận mạn tính (CKD), trong đó có 560 bệnh nhân dùng valsartan. Trừ những trường hợp rối loạn tiêu hóa (đau bụng, buồn nôn, nôn) và chóng mặt riêng lẻ, không xác định được mối liên quan giữa dữ liệu an toàn ở trẻ em từ 6 đến 18 tuổi và những dữ liệu đã được báo cáo trước đó ở người trưởng thành về sự khác biệt loại, tần suất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn.

Một phân tích gộp của 560 trẻ em bị tăng huyết áp (từ 6-17 tuổi) dùng phác đồ với valsartan [n = 483] hoặc phác đồ hạ huyết áp phối hợp bao gồm valsartan [n = 77] đã được tiến hành. Trong số 560 bệnh nhân, 85 (15,2%) bị bệnh thận mạn tính (GFR ban đầu < 90 mL/phút/1,73 m²). Nhìn chung, 45 (8,0%) bệnh nhân đã ngưng nghiên cứu do tác dụng không mong muốn. Nhìn chung, 111 bệnh nhân (19,8%) đã có tác dụng không mong muốn (ADR) thường gặp nhất là nhức đầu (5,4%), chóng mặt (2,3%) và tăng kali máu (2,3%). Ở những bệnh nhân có bệnh thận mạn tính, ADR thường gặp nhất là tăng kali máu (12,9%), nhức đầu (7,1%), tăng creatinin máu (5,9%) và hạ huyết áp (4,7%). Ở những bệnh nhân không bị bệnh thận mạn tính, ADR thường gặp nhất là nhức đầu (5,1%) và chóng mặt (2,7%). ADR được quan sát thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng valsartan phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác so với dùng valsartan một mình.

Tác dụng không mong muốn không gây ảnh hưởng liên quan lâm sàng đến thần kinh nhận thức và sự phát triển của trẻ em từ 6 đến 16 tuổi sau khi điều trị bằng valsartan gần 1 năm.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi ở 90 trẻ em từ 1 đến 6 tuổi, sau đó là theo kiểu nhãn mở thêm 1 năm nữa, đã quan sát thấy có 2 trường hợp tử vong và một vài trường hợp riêng lẻ tăng transaminase gan cao. Những trường hợp này xảy ra trong nhóm trẻ em có kèm theo các bệnh nghiêm trọng khác. Chưa thiết lập được mối quan hệ nhân quả với valsartan. Trong nghiên cứu thứ hai tiến hành với 75 trẻ em từ 1 đến 6 tuổi được chia nhóm ngẫu nhiên, điều trị với valsartan không làm tăng transaminase đáng kể hoặc tử vong.

Tăng kali máu thường gặp hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 18 tuổi đang bị bệnh thận mạn tính.

Dữ liệu an toàn quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân trưởng thành sau nhồi máu cơ tim và/hoặc suy tim khác với dữ liệu an toàn tổng thể quan sát thấy ở bệnh nhân tăng huyết áp. Điều này có thể liên quan đến bệnh mắc kèm của bệnh nhân. Những tác dụng không mong muốn xảy ra ở người trưởng thành sau nhồi máu cơ tim và/hoặc suy tim được liệt kê dưới đây.

Sau nhồi máu cơ tim và/hoặc suy tim (chỉ nghiên cứu ở bệnh nhân trưởng thành)

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Chưa biết	Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	
Chưa biết	Quá mẫn, kể cả bệnh huyết thanh
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp	Tăng kali máu
Chưa biết	Tăng nồng độ kali trong huyết thanh, hạ natri máu
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt, chóng mặt tư thế
Ít gặp	Ngất, nhức đầu
Rối loạn tai và mê đạo	
Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn tim	
Ít gặp	Suy tim
Rối loạn mạch	

Thường gặp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng
Chưa biết	Viêm mạch
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	
Ít gặp	Nôn, tiêu chảy
Rối loạn gan mật	
Chưa biết	Tăng giá trị các thông số chức năng gan
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp	Phù mạch
Chưa biết	Phát ban, ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Chưa biết	Đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp	Suy thận và hư hại thận
Ít gặp	Suy thận cấp, tăng nồng độ creatinin huyết thanh
Chưa biết	Tăng nồng độ urê máu
Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc	
Ít gặp	Suy nhược, mệt mỏi

11. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Quá liều valsartan có thể gây hạ huyết áp rõ rệt, dẫn đến giảm mức độ tỉnh táo, trụy tuần hoàn và/hoặc sốc.

Điều trị

Các biện pháp điều trị phụ thuộc vào thời điểm uống thuốc, loại triệu chứng và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng; sự ổn định của tình trạng tuần hoàn là quan trọng hàng đầu.

Nếu xảy ra hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân nằm ngửa và tiến hành điều chỉnh thể tích máu. Valsartan không thể bị loại bỏ bằng thẩm phân máu.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng angiotensin II.

Mã ATC: C09CA03.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống một mình valsartan, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2-4 giờ.

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 23%. Thức ăn làm giảm sự phơi nhiễm (được đo bằng AUC) với valsartan khoảng 40% và nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) khoảng 50%, mặc dù nồng độ trong huyết tương sau khoảng 8 giờ uống thuốc ở nhóm nhịn ăn và nhóm đã ăn là như nhau. Tuy nhiên, vì giảm AUC không kèm theo giảm tác dụng điều trị có ý nghĩa về mặt lâm sàng, do đó valsartan có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của valsartan sau khi dùng đường tĩnh mạch là khoảng 17 L, cho thấy rằng valsartan không phân bố rộng rãi vào các mô. Valsartan liên kết mạnh với

protein huyết thanh (94-97%), chủ yếu là albumin huyết thanh.

Chuyển hóa

Valsartan ít bị chuyển hóa, chỉ khoảng 20% liều dùng bị chuyển hóa. Chất chuyển hóa hydroxy được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp (ít hơn 10% AUC của valsartan). Chất chuyển hóa này không có hoạt tính dược lý.

Thải trừ

Valsartan có động học phân huỷ theo hàm số mũ ($t_{1/2\alpha} < 1$ giờ và $t_{1/2\beta}$ khoảng 9 giờ). Valsartan chủ yếu được bài tiết qua phân (khoảng 83% liều dùng) và nước tiểu (khoảng 13% liều dùng), chủ yếu dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải trong huyết tương của valsartan là khoảng 2 L/giờ và độ thanh thải thận của valsartan là 0,62 L/giờ (khoảng 30% tổng độ thanh thải). Thời gian bán thải của valsartan là 6 giờ.

Bệnh nhân suy tim

Thời gian trung bình đạt nồng độ đỉnh và thời gian bán thải của valsartan ở những bệnh nhân suy tim là tương tự như ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Giá trị AUC và C_{max} gần như tăng tỷ lệ thuận với liều trên khoảng liều lâm sàng (40 đến 160 mg x 2 lần/ngày). Hệ số tích lũy trung bình là khoảng 1,7. Độ thanh thải biểu kiến của valsartan sau khi uống là khoảng 4,5 L/giờ. Độ tuổi không làm ảnh hưởng đến độ thanh thải biểu kiến ở những bệnh nhân suy tim.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Quan sát thấy sự phơi nhiễm toàn thân với valsartan ở một số bệnh nhân cao tuổi cao hơn ở những bệnh nhân trẻ tuổi, tuy nhiên điều này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Suy giảm chức năng thận

Như dự kiến đối với một hợp chất trong đó độ thanh thải thận chỉ chiếm 30% tổng độ thanh thải trong huyết tương, không thấy sự liên quan giữa chức năng thận và phơi nhiễm toàn thân với valsartan. Vì thế không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin > 10 mL/phút). Hiện chưa có kinh nghiệm về sử dụng an toàn cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 10 mL/phút và những bệnh nhân đang thẩm phân, do đó nên dùng valsartan thận trọng ở những bệnh nhân này.

Valsartan gắn kết mạnh với protein huyết tương và không có khả năng được thải trừ bằng cách thẩm phân.

Suy gan

Khoảng 70% liều hấp thu được bài tiết qua mật, chủ yếu dưới dạng không đổi. Valsartan không trải qua chuyển hóa nào đáng kể. Sự phơi nhiễm (AUC) của valsartan ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình cao gấp đôi so với người tình nguyện khỏe mạnh. Tuy nhiên, không có liên quan giữa nồng độ valsartan huyết tương và mức độ rối loạn chức năng gan. Valsartan chưa được nghiên cứu trên những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu trên 26 trẻ em tăng huyết áp (từ 1 đến 16 tuổi) dùng liều đơn hỗn dịch valsartan (trung bình: 0,9 đến 2 mg/kg, với liều tối đa là 80 mg), độ thanh thải của valsartan (L/giờ/kg) so sánh giữa các nhóm từ 1 đến 16 tuổi giống với độ thanh thải ở người trưởng thành dùng liều tương tự.

Suy thận

Chưa có nghiên cứu về sử dụng valsartan cho trẻ em có độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút và trẻ em đang thẩm phân, do đó khuyến cáo không dùng valsartan cho những bệnh nhân này. Không cần phải điều chỉnh liều ở trẻ em có độ thanh thải creatinin > 30 mL/phút. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận và nồng độ kali trong huyết thanh.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

- Điều kiện bảo quản: dưới 30°C.
- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

PT. NOVELL PHARMACEUTICAL LABORATORIES

Jl. Wanaherang No. 35, Tlajung Udik, Gunung Putri, Bogor 16962 - Indonesia