

 **NOVARTIS**

**Rx DIOVAN®**

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 phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

#### THÀNH PHẦN

**Thành phần hoạt chất:** Một viên chứa 80 mg hoặc 160 mg valsartan.

#### Thành phần tá dược:

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 viên 160 mg).

#### DẠNG BẢO 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.

Đường vạch trên một mặt của viên nén bao phim Diovan 80 mg, 160 mg chỉ giúp bẻ viên cho dễ nuốt và không nhằm mục đích chia các liều bằng nhau.

#### CHỈ ĐỊNH

##### Tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp.

##### Suy tim

Điều trị suy tim (độ II-IV theo phân loại của Hiệp hội Tim New York - NYHA) ở bệnh nhân người lớn đang điều trị chuẩn với thuốc lợi tiểu, digitalis kèm với hoặc thuốc chẹn beta hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) nhưng không phải dùng cả hai; không bắt buộc có tất cả điều trị chuẩn này. 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 phân suất tống máu, giảm dấu hiệu và triệu chứng của suy tim và cải thiện chất lượng sống so với khi dùng giả dược (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).



##### Sau nhồi máu cơ tim

Diovan 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 (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

#### 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 chứng tọc, 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 Diovan với các thuốc điều trị 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 bẻ 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 đo đường mật và không bị ứ mật.



1185



**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**

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

**Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ**

Không có yêu cầu đặc biệt.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

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

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

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

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

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

**Tăng kali máu**

Một số bệnh nhân suy tim đã tăng kali. Những hiện tượng này thường nhẹ và thoáng qua, và có nhiều khả năng xảy ra ở bệnh nhân suy thận từ trước. Giảm liều và / hoặc ngưng 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 tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Có thể tiếp tục điều trị một khi huyết áp đã ổn định.

**Bệnh nhân hẹp động mạch thận**

Dùng Diovan trong thời gian ngắn cho 12 bệnh nhân bị tăng huyết áp do mạch máu thận thứ phát sau hẹp động mạch thận một bên không gây ra thay đổi đáng kể nào về huyết động học ở thận, creatinine huyết thanh hoặc nitơ urê máu (BUN). Tuy nhiên, vì các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-

aldosterone (RAAS) có thể làm tăng urê máu và creatinine huyết thanh ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên, khuyến cáo theo dõi cả hai thông số trên như là biện pháp an toàn.

**Bệnh nhân suy chức năng thận**

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

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

**Bệnh nhân suy gan**

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy gan. Valsartan hầu như được bài tiết trong mật dưới dạng không đổi, và bệnh nhân bị bệnh nghẽn mật cho thấy độ thanh thải valsartan thấp hơn (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Cần thận trọng đặc biệt khi dùng valsartan cho bệnh nhân bị tắc nghẽn đường mật.

**Bệnh nhân suy tim/sau nhồi máu cơ tim**

Sử dụng 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 ngừng 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 tim nặng mà chức năng thận của họ có thể phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone, việc điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) hoặc các thuốc đối vận thụ thể angiotensin có liên quan với thiếu niệu và/hoặc tăng nitơ huyết và (hiếm gặp) suy thận cấp và/hoặc tử vong. Khi đánh giá bệnh nhân bị suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim phải luôn đánh giá chức năng thận.

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

**Phù mạch**

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



1185



lập tức ở những bệnh nhân bị phù 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 vận thụ thể Angiotensin (ARB), bao gồm Diovan, với các thuốc khác phong tỏa hệ RAS như thuốc ức chế men chuyển (ACEI) hoặc Aliskiren (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC, mục Thuốc phong tỏa kép hệ Renin – Angiotensin).

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

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

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

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

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

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

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

**Lithium:** Tăng có hồi phục nồng độ Lithium trong máu và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời Lithium với các thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể Angiotensin II bao gồm cả 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 hơn với Diovan.

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

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

### **Tính tương kỵ**

Không áp dụng.

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

#### **Phụ nữ có thai**

Tóm tắt nguy cơ

Tương tự như bất kỳ loại thuốc nào có tác động trực tiếp trên RAAS, Diovan không được sử dụng trong thời kỳ mang thai (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Do cơ chế tác dụng của các thuốc đối vận angiotensin II, không thể loại trừ nguy cơ đối với thai. Đã ghi nhận tác dụng của các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (nhóm thuốc đặc hiệu tác dụng trên hệ renin-angiotensin-aldosterone) trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ gây tổn thương và chết đối với thai đang phát triển *in utero*. Hơn nữa, theo các dữ liệu hồi cứu, việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong 3 tháng đầu thai kỳ có liên quan đến nguy cơ tiềm ẩn của những khiếm khuyết ở trẻ sơ sinh. Đã có báo cáo về sảy thai tự phát, ít nước ối và rối loạn chức năng thận ở trẻ mới sinh khi người phụ nữ có thai vô ý dùng valsartan. Nếu phát hiện có thai khi đang điều trị thì phải ngừng Diovan càng sớm càng tốt (xem phần DỮ LIỆU TRÊN ĐỘNG VẬT).

#### **Cần nhắc lâm sàng**

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

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

Nguy cơ của thai nhi/trẻ sơ sinh

Chứng ít nước ối ở phụ nữ có thai dùng thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin trong thai kỳ thứ hai và thai kỳ thứ ba có thể dẫn đến: giảm chức năng thận của thai nhi dẫn đến vô



1185

niệu và suy thận, suy phổi thai nhi, biến dạng xương, bao gồm suy sản hộp sọ, hạ huyết áp và tử vong.

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

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

#### Dữ liệu trên động vật

Trong các nghiên cứu phát triển phôi thai ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ, đã quan sát thấy hiện tượng quái thai liên quan đến độc tính trên mẹ ở chuột cống với liều valsartan 600 mg/kg/ngày, khoảng 6 lần liều tối đa khuyến cáo trên người theo cách tính liều theo mg/m<sup>2</sup> (tính toán giả định một liều uống 320 mg/ngày trên bệnh nhân 60kg) và ở thỏ liều 10mg/kg/ngày, khoảng 0,6 lần liều tối đa khuyến cáo trên người theo cách tính liều theo mg/m<sup>2</sup> (tính toán giả định một liều uống 320 mg/ngày trên bệnh nhân 60kg). Không có bằng chứng về độc tính trên mẹ hay hiện tượng quái thai ở chuột nhắt với mức liều lên đến 600mg/kg/ngày, xấp xỉ 9 lần liều tối đa khuyến cáo trên người theo cách tính liều theo mg/m<sup>2</sup> (tính toán giả định một liều uống 320 mg/ngày trên bệnh nhân 60kg).

#### Cho con bú

Tóm tắt nguy cơ

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

#### Khả năng sinh sản ở nam và nữ giới

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

#### Khả năng sinh sản

Không có thông tin về tác động của valsartan trên khả năng sinh sản của con người. Các nghiên cứu ở chuột không hiển thị bất kỳ ảnh hưởng nào của valsartan về khả năng sinh sản (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

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

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

#### PHẢN ỨNG BẤT LỢI

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.

1185



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 ( $\geq 1/10$ ), hay gặp ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); 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

<b>Rối loạn về máu và hệ bạch huyết</b>	
Chưa biết	Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu
<b>Rối loạn về hệ miễn dịch</b>	
Chưa biết	Quá mẫn cảm bao gồm bệnh huyết thanh
<b>Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Chưa biết	Tăng kali huyết, hạ natri huyết
<b>Rối loạn về tai và mê đạo</b>	
Ít gặp	Chóng mặt
<b>Rối loạn về mạch máu</b>	
Chưa biết	Viêm mạch máu
<b>Rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất</b>	
Ít gặp	Ho
<b>Rối loạn về tiêu hóa</b>	
Ít gặp	Đau bụng
<b>Rối loạn về gan mật</b>	
Chưa biết	Xét nghiệm chức năng gan bất thường bao gồm tăng bilirubin huyết.
<b>Rối loạn về da và mô dưới da</b>	
Chưa biết	Phù mạch, viêm da bóng nước, ban, ngứa
<b>Rối loạn về cơ xương và mô liên kết</b>	
Chưa biết	Đau cơ
<b>Rối loạn về thận và tiết niệu</b>	
Chưa biết	Giảm chức năng thận và suy thận, tăng creatinine huyết
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
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, mắt ngứa, giảm dục năng, buồn nôn, phù, viêm họng, viêm mũi, viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm vi rút.

1120621-A19-VN

## Suy tim và/hoặc sau nhồi máu cơ tim

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

<b>Rối loạn về máu và hệ bạch huyết</b>	
Chưa biết	Giảm tiểu cầu
<b>Rối loạn về hệ miễn dịch</b>	
Chưa biết	Quá mẫn cảm bao gồm bệnh huyết thanh
<b>Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Ít gặp	Tăng kali huyết*
<b>Rối loạn về hệ thần kinh</b>	
Hay gặp	Chóng mặt, chóng mặt khi thay đổi tư thế
Ít gặp	Ngất, đau đầu
<b>Rối loạn về tai và mê đạo</b>	
Ít gặp	Chóng mặt
<b>Rối loạn về tim</b>	
Ít gặp	Suy tim
<b>Rối loạn về mạch máu</b>	
Hay gặp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng
Chưa biết	Viêm mạch máu
<b>Rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất</b>	
Ít gặp	Ho
<b>Rối loạn về tiêu hóa</b>	
Ít gặp	Buồn nôn, tiêu chảy
<b>Rối loạn về gan mật</b>	
Chưa biết	Xét nghiệm chức năng gan bất thường
<b>Rối loạn về da và mô dưới da</b>	
Ít gặp	Phù mạch
Chưa biết	Viêm da bóng nước, ban, ngứa
<b>Rối loạn về cơ xương và mô liên kết</b>	
Chưa biết	Đau cơ
<b>Rối loạn về thận và tiết niệu</b>	
Hay gặp	Giảm chức năng thận và suy thận
Ít gặp	Suy thận cấp, tăng creatinine huyết
Chưa biết	Tăng Urê huyết
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
Ít gặp	Suy nhược, mệt mỏi

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

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

## QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

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

Valsartan không chắc được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm dược lý:** Thuốc đối vận Angiotensin II, đơn chất

**Mã ATC:** C09C A03.

## Cơ chế tác động

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

Diovan (valsartan) là một thuốc đối vận thụ thể angiotensin II (Ang II) có hoạt tính, mạnh và đặc hiệu dùng đường uống. Nó tác động một cách chọn lọc lên tiểu thụ thể AT<sub>1</sub> chịu trách nhiệm đối với các tác dụng đã biết của angiotensin II. Nồng độ của angiotensin II trong huyết tương tăng lên sau khi thụ thể AT<sub>1</sub> bị ức chế bằng valsartan có thể kích thích thụ thể AT<sub>2</sub> không bị ức chế, có tác dụng làm cân bằng với tác dụng của thụ thể AT<sub>1</sub>. Valsartan không cho thấy bất kỳ hoạt tính đồng vận một phần nào tại thụ thể AT<sub>1</sub> và có ái lực đối với thụ thể AT<sub>1</sub> cao hơn nhiều (gấp khoảng 20.000 lần) so với thụ thể AT<sub>2</sub>.

Valsartan không ức chế men chuyển angiotensin còn được gọi là kininase II, có tác dụng chuyển angiotensin I thành angiotensin II và thoái biến bradykinin. Vì không có tác dụng trên men chuyển angiotensin và không làm mạnh thêm bradykinin hoặc chất P, các thuốc đối kháng angiotensin II không chắc liên quan với ho. Trong các thử nghiệm lâm sàng trong đó valsartan được so sánh với một thuốc ức chế men chuyển angiotensin, tỷ lệ ho khan thấp hơn đáng kể ( $P < 0,05$ ) ở bệnh nhân điều trị bằng valsartan (2,6%) so với bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (7,9%). Trong một thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân có tiền sử ho khan trong khi đang điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, 19,5% bệnh nhân trong thử nghiệm đã dùng valsartan và 19% bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu thiazide bị ho so với 68,5% bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ( $P < 0,05$ ).



Valsartan không gắn vào hoặc không chen các thụ thể khác của hormone hoặc không chen các kênh ion được biết là quan trọng trong việc điều hòa tim mạch.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### **Hấp thu**

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

#### **Phân bố**

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

#### **Chuyển hóa sinh học**

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

#### **Thải trừ**

Valsartan có dược động học phân rã theo hàm số mũ đa bội ( $t_{1/2\alpha} < 1$  giờ và  $t_{1/2\beta}$  vào khoảng 9 giờ). Valsartan được chủ yếu là thải trừ qua phân (khoảng 83% liều dùng) và nước tiểu (khoảng 13% liều dùng), chủ yếu là ở dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh lọc trong huyết tương lượng valsartan là khoảng 2 L/h và độ thanh lọc trên thận là 0,62 L/h (khoảng 30% độ thanh lọc toàn phần). Thời gian bán hủy của valsartan là 6 giờ.

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

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

#### **Nhóm bệnh nhân đặc biệt**

#### **Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)**

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

#### **Suy giảm chức năng thận**

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

#### **Suy gan**

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

### **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 điều trị tăng huyết áp xảy ra trong vòng 2 giờ, và hạ huyết áp tối đa đạt được trong vòng 4-6 giờ. Tác dụng điều trị 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.

Ngưng dùng Diovan đột ngột không liên quan đến tăng huyết áp dội 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 dịch.** Huyết động học và thần kinh thể dịch 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 bit >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 bit (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 bit (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 cm/m<sup>2</sup>. 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 (86%), digoxin (67%) 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 co 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 đầu tiên là giảm 27,5% nguy cơ dẫn đến nằm viện điều trị suy 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 liên quan về nhóm giả dược 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 ≤ 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 dược, 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 dược. 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 phân suất tống máu thất trái ≤ 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, Phân suất tống 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 tiếng ran so với giả dược. Bệnh nhân điều trị bằng valsartan có chất lượng sống tốt hơn so với điều trị bằng giả dược 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 dược.

#### 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 phân suất tống máu ≤40% qua chụp X-quang tâm thất bằng đồng vị phóng xạ hoặc ≤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 Diovan 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 dược. 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 tỉ lệ tử vong hoặc tỉ 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.

#### **DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

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.

#### **Dược 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 (hơi tăng nitơ 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/m<sup>2</sup> (tính toán giả định với liều uống 320 mg/ngày và một bệnh nhân 60 kg). Với khi đuổi sóc 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 nitơ 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 valsartan để hạ huyết áp kéo dài, đặc biệt với khi đuổi sóc. 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**

Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản của chuột cống, valsartan không có tác dụng bất lợi trên năng suất sinh sản ở chuột cống đực và cái ở mức liều uống lên đến 200 mg/kg/ngày, xấp xỉ 18 lần liều tối đa khuyến cáo trên người theo cách tính liều theo mg/m<sup>2</sup> (tính toán giả định một liều uống 320 mg/ngày trên bệnh nhân 60kg).

#### **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 160 và 200 mg/kg/ngày tương ứng.

#### **HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

#### **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

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

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

#### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

TCCS

#### **NHÀ SẢN XUẤT**

**Novartis Farmaceutica, S.A.**

Ronda de Santa Maria, 158

08210 Barberà del Vallès, Barcelona, Tây Ban Nha.

#### **PHIÊN BẢN**

PI\_Diovan\_ES\_CDS Sep2018\_V1.0

