

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

**GIẤY TIẾP NHẬN
HỒ SƠ THÔNG TIN THUỐC**

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế

Đã tiếp nhận hồ sơ đăng ký thông tin thuốc 15/OVRO

Của: Công ty Cổ phần Otsuka OPV

Địa chỉ: Số 27, đường 3A, KCN Biên Hòa 2, TP. Biên Hòa, tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 061 399 2077

Đăng ký thông tin thuốc: Samsca tablets 15mg

Hình thức thông tin thuốc: Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

Số giấy tiếp nhận: 0216/17/QLD-TT

Ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ: 19/7/2017

Hà Nội, ngày 27 tháng 7 năm 2017

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Tất Đạt



Thuốc đối kháng thụ thể
Vasopressin V₂ đường uống

14/7/17
LS



- **Điều trị giảm Natri máu có tăng thể tích và bình thể tích có ý nghĩa lâm sàng** (Natri huyết thanh < 125 mEq/L hoặc giảm Natri máu ít rõ ràng mà có triệu chứng và không đáp ứng với việc điều chỉnh hạn chế dịch) bao gồm các bệnh nhân **Suy tim, Hội chứng tiết hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH)***

Số Giấy tiếp nhận HSDK tài liệu thông tin thuốc của Cục QLD-BYT..... Ngày cấp:

Ngày 10/07/2017 in tài liệu

Tài liệu này gồm 06 trang. Thông tin sản phẩm xin xem trang 2,3,4,5

(*) Thông tin kê toa



 Otsuka



THÀNH PHẦN VÀ DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén SAMSCA tablets 15 mg, mỗi viên có chứa 15mg tolvaptan.

CẢNH BÁO

BẮT ĐẦU VÀ TÁI BẮT ĐẦU SỬ DỤNG THUỐC TẠI BỆNH VIỆN VÀ THEO ĐOI MỨC NATRI HUYẾT THANH
SAMSCA nên được bắt đầu và tái bắt đầu sử dụng trên bệnh nhân chỉ khi ở trong bệnh viện nơi có thể theo dõi được chặt chẽ mức Natri huyết thanh. Sự điều chỉnh quá nhanh chóng chứng hạ Natri máu (ví dụ > 12 mEq/L/24 giờ) có thể gây ra sự hủy myelin thẩm thấu dẫn đến chứng loạn ngôn, cảm, nuốt khó, ngủ lịm, thay đổi tình cảm, liệt tứ chi cơ cứng, co giật, hôn mê và tử vong. Ở những bệnh nhân nhạy cảm bao gồm cả những người có suy dinh dưỡng nặng, nghiện rượu, bệnh gan tiến triển, thì tốc độ điều chỉnh mức Natri máu chậm hơn có thể được khuyến dùng.

CHỈ ĐỊNH

SAMSCA được chỉ định để điều trị giảm Natri máu có tăng thể tích và bình thể tích có ý nghĩa lâm sàng (Natri huyết thanh < 125 mEq/L hoặc giảm Natri máu ít rõ ràng mà có triệu chứng và không đáp ứng với việc điều chỉnh hạn chế dịch), bao gồm các bệnh nhân suy tim, và hội chứng tiết hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH). Giới hạn quan trọng: Bệnh nhân cần can thiệp để tăng Natri huyết thanh khẩn cấp để phòng ngừa hoặc để điều trị các triệu chứng trầm trọng về thần kinh không nên được điều trị với SAMSCA. Chưa xác minh được việc tăng Natri huyết thanh với SAMSCA có đưa lại một lợi ích về triệu chứng cho bệnh nhân hay không.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều thường dùng ở người lớn:

Giảm Natri máu: Liều khởi đầu thường dùng của SAMSCA là 15 mg dùng ngày một lần không liên quan đến bữa ăn. Tăng liều lên 30 mg ngày một lần, sau ít nhất 24 giờ, tới tối đa 60 mg ngày một lần, khi cần để đạt được nồng độ Natri huyết thanh mong muốn. Trong thời gian bắt đầu và chỉnh liều, thường xuyên kiểm tra sự thay đổi của các chất điện giải trong huyết thanh và thể tích huyết thanh. Tránh hạn chế dịch trong 24 giờ điều trị đầu tiên. Nên khuyến bệnh nhân đang dùng SAMSCA có thể tiếp tục uống chất lỏng khi khát. Không sử dụng SAMSCA quá 30 ngày để giảm thiểu nguy cơ tổn thương gan.

Ngưng thuốc: Tiếp sau việc ngừng dùng SAMSCA, nên khuyến bệnh nhân tiếp tục hạn chế dịch và nên kiểm tra tình trạng thay đổi Natri huyết thanh và thể tích huyết thanh.

Dùng cùng với chất ức chế CYP 3A, tác nhân gây cảm ứng CYP 3A và chất ức chế P-gp:

Chất ức chế CYP 3A: Tolvaptan được chuyển hóa bởi CYP 3A, và việc dùng cùng với chất ức chế mạnh CYP 3A gây tăng nồng độ (gấp 5). Tác dụng của chất ức chế trung bình CYP 3A trên tolvaptan chưa được đánh giá. Tránh dùng SAMSCA cùng với chất ức chế trung bình CYP 3A.

Tác nhân gây cảm ứng CYP 3A: Dùng SAMSCA cùng với tác nhân có khả năng gây cảm ứng CYP 3A (ví dụ rifampicin) làm giảm nồng độ tolvaptan huyết thanh còn khoảng 85%. Do vậy, tác dụng lâm sàng mong muốn của SAMSCA có thể không thấy được ở liều khuyến cáo. Do vậy nên kiểm tra đáp ứng của bệnh nhân và điều chỉnh liều.

Chất ức chế P-gp: Tolvaptan là chất được chuyển hóa bởi P-gp. Dùng SAMSCA cùng với chất ức chế P-gp (ví dụ cyclosporin) có thể cần phải giảm liều SAMSCA.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Cần tăng khẩn cấp Natri huyết thanh: SAMSCA chưa được nghiên cứu để dùng khi cần tăng khẩn cấp Natri huyết thanh.

Bệnh nhân không có khả năng có cảm giác khát hoặc có đáp ứng thích hợp với khát: Những bệnh

nhân không thể tự động điều chỉnh cân bằng chất lỏng có tăng đáng kể nguy cơ phải gánh chịu sự điều chỉnh quá nhanh chóng của Natri huyết thanh, tăng Natri máu và giảm thể tích máu.

Giảm Natri máu giảm thể tích máu: Các nguy cơ đi kèm với tình trạng xấu đi của chứng giảm thể tích máu, bao gồm các biến chứng như giảm huyết áp và suy thận, là nhiều hơn so với lợi ích đưa lại.

Dùng đồng thời với các chất ức chế CYP 3A mạnh: Ketoconazol 200 mg dùng cùng với tolvaptan tăng nồng độ tolvaptan lên 5 lần. Liều cao hơn được dự kiến sẽ làm tăng nồng độ tolvaptan hơn. Không có đầy đủ kinh nghiệm để xác định việc điều chỉnh liều lượng là cần thiết để cho phép sử dụng an toàn tolvaptan với chất ức chế CYP 3A mạnh như clarithromycin, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, nefazodon, và telithromycin.

Bệnh nhân bí tiểu: Dự kiến không có lợi ích lâm sàng nào ở những bệnh nhân không thể đi tiểu.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc với dẫn xuất của benzazepin.

Bệnh nhân có tăng Natri máu.

SỬ DỤNG Ở NHỮNG ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi, giới tính, chủng tộc, hoặc chức năng tim.

Phụ nữ mang thai: Phân loại thuốc cho phụ nữ mang thai: Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt việc sử dụng SAMSCA ở phụ nữ mang thai. Ở các nghiên cứu trên động vật, đã xảy ra hở vòm miệng, ngắn chi, mắt nhỏ, dị tật xương, giảm trọng lượng thai nhi, chậm hóa xương của thai nhi, và thai lưu. SAMSCA chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai chỉ khi khả năng lợi ích là nhiều hơn nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Trong các nghiên cứu phát triển phôi thai, chuột cống và thỏ mang thai được cho uống tolvaptan uống trong quá trình sinh cơ quan. Chuột cống được cho uống tolvaptan với liều gấp 2-162 lần liều tối đa khuyến cáo cho người (MRHD) (trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể). Giảm trọng lượng thai và chậm hóa xương của thai xảy ra gấp 162 lần so với MRHD. Các dấu hiệu của độc tính ở chuột cống và thỏ mẹ (giảm sự tăng cân cơ thể và sự tiêu thụ thực phẩm) xảy ra gấp 16 và 162 lần so với MRHD. Khi thỏ mang thai uống tolvaptan gấp 32 đến 324 lần MRHD (trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể), có giảm sự tăng cân cơ thể mẹ và sự tiêu thụ thực phẩm ở tất cả các liều, và tăng sảy thai ở liều trung bình và cao (khoảng 97 và 324 lần các MRHD). Tại liều gấp 324 lần MRHD, có tăng tỷ lệ của thai lưu, mắt nhỏ, mí mắt mở, hở hàm ếch, ngắn chi và dị tật xương.

Chuyển dạ và sinh con: Tác dụng của SAMSCA đối với thời kỳ chuyển dạ và sinh con ở người chưa được biết rõ.

Phụ nữ cho con bú: Chưa biết liệu SAMSCA có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Tolvaptan được bài tiết vào sữa của những con chuột cho con bú. Vì có nhiều loại thuốc được bài tiết vào sữa mẹ và vì những tiềm tàng của các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ từ SAMSCA, cần quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng SAMSCA, có xem xét đến tầm quan trọng của SAMSCA với người mẹ.

Sử dụng ở trẻ em: Chưa xác định được an toàn và hiệu quả của SAMSCA ở bệnh nhân trẻ em.

Sử dụng ở người cao tuổi: Trong tổng số các bệnh nhân có giảm Natri máu được điều trị với SAMSCA trong các nghiên cứu lâm sàng, 42% là 65 tuổi trở lên, trong khi 19% là 75 tuổi và nhiều hơn. Không thấy có sự khác biệt tổng thể về an toàn và hiệu quả giữa các bệnh nhân này và bệnh nhân trẻ hơn, và các kinh nghiệm lâm sàng khác được báo cáo đã không xác định được sự khác biệt trong đáp ứng giữa các bệnh nhân cao tuổi và trẻ hơn, nhưng độ nhạy cảm lớn hơn của một số bệnh nhân lớn tuổi không thể được loại trừ. Việc lớn tuổi không có ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của tolvaptan.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan: Suy gan vừa và nặng không ảnh hưởng tới việc sử dụng tolvaptan đến mức độ liên quan tới lâm sàng. Tránh sử dụng tolvaptan ở những bệnh nhân đang mắc bệnh gan tiềm ẩn.

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận: Không cần điều chỉnh liều theo chức năng thận. Không có dữ liệu nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 10 mL/phút và vì tác động của thuốc đến nồng độ Natri huyết thanh dường như là không có ở mức độ suy thận rất thấp nên không khuyến cáo dùng thuốc này cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 10 mL/phút. Không có hiệu quả ở những bệnh nhân vô niệu.

Sử dụng ở những bệnh nhân suy tim sung huyết: Nồng độ tolvaptan khi sử dụng ở bệnh nhân suy tim sung huyết không bị tăng về mặt lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều. Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, AUC của tolvaptan ở những bệnh nhân bị phù tim (suy tim sung huyết) cao gấp 3,4 lần ở những người khỏe mạnh.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Sự điều chỉnh quá nhanh chóng Natri huyết thanh có thể gây ra các di chứng thần kinh nghiêm trọng (xem bảng CẢNH BÁO trang 2).

Hội chứng hủy myelin thẩm thấu là một nguy cơ liên quan đến sự điều chỉnh quá nhanh chóng của hạ Natri máu (ví dụ > 12 mEq/L/24 giờ). Sự hủy myelin thẩm thấu dẫn đến chứng loạn ngôn, cảm, nuốt khó, ngù lịm, thay đổi tình cảm, liệt tứ chi cơ cứng, co giật, hôn mê hoặc tử vong. Ở những bệnh nhân nhạy cảm, bao gồm cả những người có suy dinh dưỡng nặng, nghiện rượu, bệnh gan tiên triển, thì tốc độ sửa chữa chậm hơn mức Natri máu có thể được khuyến dùng. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trong đó tolvaptan được cho dùng liều chuẩn độ bắt đầu từ 15 mg một lần mỗi ngày, 7% số bệnh nhân được điều trị bằng tolvaptan có mức Natri huyết thanh < 130 mEq/L đã có sự gia tăng Natri huyết thanh lớn hơn 8 mEq/L trong khoảng 8 giờ và 2% có sự gia tăng lớn hơn 12 mEq/L trong 24 giờ. Khoảng 1% số bệnh nhân được điều trị bằng giả dược có mức Natri huyết thanh < 130 mEq/L đã có sự gia tăng lớn hơn 8 mEq/L trong 8 giờ và không có bệnh nhân nào có sự gia tăng lớn hơn 12 mEq/L/24 giờ. Hội chứng hủy myelin thẩm thấu đã được báo cáo là có liên quan đến việc điều trị với SAMSCA. Bệnh nhân điều trị với SAMSCA cần được theo dõi để đánh giá nồng độ Natri huyết thanh và tình trạng thần kinh, đặc biệt là trong thời gian bắt đầu và sau khi chỉnh liều. Bệnh nhân mắc SIADH hoặc có nồng độ Natri huyết thanh ban đầu rất thấp có thể có nguy cơ lớn hơn trong khi điều chỉnh Natri huyết thanh quá nhanh chóng. Ở những bệnh nhân dùng SAMSCA nếu có thấy sự phát triển quá nhanh chóng gia tăng Natri huyết thanh, phải ngừng dùng hoặc giảm dần điều trị với SAMSCA và cân nhắc việc dùng dịch nhược trương. Hạn chế dùng dịch trong 24 giờ đầu tiên điều trị với SAMSCA có thể làm tăng khả năng điều chỉnh quá nhanh chóng của Natri huyết thanh, và nói chung nên tránh.

Theo dõi chặt nồng độ Na^+ huyết thanh trong quá trình điều trị.

Tổn thương gan: SAMSCA có thể gây tổn thương gan nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong. Trong một nghiên cứu mở có đối chứng giả dược dùng tolvaptan lâu dài ở những bệnh nhân bị bệnh thận đa nang NST trội (ADPKD), đã quan sát thấy các trường hợp tổn thương gan nghiêm trọng được cho là do tolvaptan. Sự gia tăng của ALT lớn hơn ba lần giới hạn trên của mức bình thường có liên quan với tolvaptan (42/958 hoặc 4,4%) so với giả dược (5/484 hoặc 1,0%). Trường hợp tổn thương gan nghiêm trọng thường được quan sát bắt đầu 3 tháng sau khi bắt đầu sử dụng tolvaptan mặc dù sự gia tăng của ALT đã xảy ra trước 3 tháng. Bệnh nhân có các triệu chứng có thể chỉ ra tổn thương gan, bao gồm mệt mỏi, chán ăn, khó chịu ở bụng trên bên phải, nước tiểu sẫm màu hoặc vàng da nên ngừng điều trị với SAMSCA.

Hạn chế sử dụng với SAMSCA quá 30 ngày để tránh tổn thương gan. Tránh sử dụng ở bệnh nhân đang mắc bệnh gan tiềm ẩn, bao gồm cả xơ gan, bởi vì khả năng phục hồi sau tổn thương gan có thể bị suy giảm.

Mất nước và Giảm thể tích máu: Điều trị với SAMSCA đem lại sự thải trừ nước mà không mất chất điện giải, mà được bù đắp từng phần bình thường bằng lượng nước uống vào. Sự mất nước và giảm lưu lượng máu có thể xảy ra, đặc biệt là ở những bệnh nhân có khả năng bị giảm thể tích dịch đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc những bệnh nhân bị hạn chế dùng dịch. Trong các thử nghiệm nhiều liều, có so sánh với giả dược trên 607 bệnh nhân có giảm Natri máu được điều trị với tolvaptan, tỷ lệ mất nước là 3,3% cho tolvaptan và 1,5% cho bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Ở những bệnh nhân dùng SAMSCA mà có phát triển các biểu hiện y khoa đáng kể hoặc triệu chứng của giảm lưu lượng máu, cần tạm ngừng hoặc ngừng dùng SAMSCA và tiến hành chăm sóc hỗ trợ cùng với việc kiểm soát cẩn thận các dấu hiệu sống còn, cân bằng dịch và điện giải. Hạn chế dịch trong khi điều trị với SAMSCA có thể làm tăng nguy cơ mất nước và giảm lưu lượng máu. Bệnh nhân đang dùng SAMSCA nên tiếp tục uống chất lỏng để giải khát.

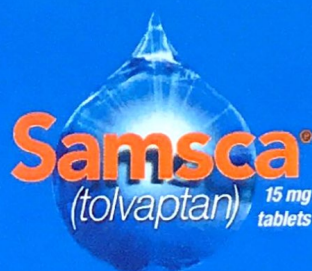
Dùng cùng với dung dịch muối ưu trương: Không khuyến cáo việc sử dụng đồng thời với dung dịch muối ưu trương.

Tăng Kali máu hoặc các thuốc gây tăng Kali huyết thanh: Việc điều trị với tolvaptan có liên quan với một sự giảm cấp tính thể tích dịch ngoại bào mà nó có thể dẫn đến tăng Kali huyết thanh. Nồng độ Kali trong huyết thanh nên được theo dõi sau khi bắt đầu điều trị bằng tolvaptan ở những bệnh nhân có mức Kali huyết thanh > 5 mEq/L cũng như những bệnh nhân đang dùng thuốc được biết là gây tăng nồng độ Kali trong huyết thanh.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Kinh nghiệm các thử nghiệm lâm sàng.

Hạ Natri máu: Do các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trong các điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản



ảnh tỷ lệ ghi nhận trong thực tế. Thông tin biểu hiện có hại từ các thử nghiệm lâm sàng có được, do vậy, cung cấp cơ sở để nhận biết các biểu hiện có hại xuất hiện có liên quan đến sử dụng thuốc và tỷ lệ ước tính.

Trong các thử nghiệm đa liều, có đối chứng với giả dược, 607 bệnh nhân giảm Natri máu (Natri huyết thanh < 135mEq/L) được điều trị bằng SAMSCA. Tuổi trung bình của các bệnh nhân này là khoảng 62, 70% số bệnh nhân là nam giới và 82% là người da trắng. 189 bệnh nhân được điều trị tolvaptan có Natri huyết thanh < 130 mEq/L, và 52 bệnh nhân có Natri huyết thanh < 125 mEq/L. Giảm Natri máu được cho là do bị xơ gan ở 17% bệnh nhân, suy tim ở 68% bệnh nhân và Hội chứng tiết hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH)/khắc ở 16% bệnh nhân. Trong số những bệnh nhân này, 223 người được điều trị với liều chuẩn khuyến cáo (15 mg chính liều đến 60 mg khi cần thiết để tăng Natri huyết thanh).

Có hơn 4000 bệnh nhân được điều trị bằng các liều uống tolvaptan trong các thử nghiệm lâm sàng mở hoặc có đối chứng với giả dược. Khoảng 650 trong số những bệnh nhân này bị giảm Natri máu; khoảng 219 trong số những bệnh nhân bị giảm Natri máu này được điều trị bằng tolvaptan trong 6 tháng hoặc hơn.

Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất (tỷ lệ ≥ 5% nhiều hơn giả dược) được thấy trong 2 thử nghiệm 30 ngày, mù đôi, có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân giảm Natri máu trong đó tolvaptan được sử dụng ở các liều được điều chỉnh (15 mg đến 60 mg một lần mỗi ngày) là khát nước, khô miệng, suy nhược, táo bón, đau rất hoặc đa niệu và tăng đường huyết. Trong các thử nghiệm này, 10% (23/223) trong số bệnh nhân được điều trị bằng tolvaptan phải ngừng điều trị do biểu hiện có hại, so sánh với 12% (26/220) bệnh nhân dùng giả dược; không có tác dụng không mong muốn nào làm gián đoạn thử nghiệm xảy ra ở tỷ lệ > 1% trong số các bệnh nhân điều trị tolvaptan.

Bảng 1 liệt kê các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở các bệnh nhân giảm Natri máu được điều trị với tolvaptan (Natri huyết thanh < 135 mEq/L) và ở một tỷ lệ nhiều hơn ít nhất 2% các bệnh nhân dùng giả dược trong 2 thử nghiệm 30 ngày, mù đôi, có đối chứng với giả dược. Trong các thử nghiệm này, 223 bệnh nhân đã dùng tolvaptan (liều khởi đầu 15mg, chính lên liều 30 và 60mg khi cần để tăng Natri máu). Các biểu hiện có hại dẫn đến tử vong chiếm 6% ở các bệnh nhân điều trị tolvaptan và 6% ở các bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm này.

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn (nhiều hơn 2% so với giả dược) ở các bệnh nhân bị giảm Natri máu được điều trị tolvaptan trong các thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược

Hệ cơ quan Thuật ngữ ưa dùng MedDRA	Tolvaptan 15 mg/ngày - 60 mg/ngày (N = 223) n (%)	Giả dược (N = 220) n (%)
Rối loạn đường tiêu hóa		
Khô miệng	28 (13)	9 (4)
Chứng táo bón	16 (7)	4 (2)
Các rối loạn thông thường và các tác dụng không mong muốn xảy ra khi uống thuốc		
Khát ^a	35 (16)	11 (5)
Suy nhược	19 (9)	9 (4)
Sốt	9 (4)	2 (1)
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa		
Tăng đường huyết ^b	14 (6)	2 (1)
Chán ăn ^c	8 (4)	2 (1)
Rối loạn tiết niệu và thận		
Chứng đau rất hoặc chứng đau nhiều	25 (11)	7 (3)

Các biểu hiện sau được gộp vào các ADR ở Bảng 1:

^a chứng khát nhiều; ^b đau tháo đường; ^c ăn không ngon miệng; ^d tăng lượng nước tiểu, buồn tiểu, tiểu đêm.

Trong một phân nhóm các bệnh nhân bị giảm Natri máu (N=475, Natri huyết thanh < 135 mEq/L) được nhận vào trong một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược (thời gian điều trị trung bình khoảng 9 tháng) trong số các bệnh nhân mà tình trạng suy tim xấu hơn, các tác dụng không mong muốn sau xuất hiện ở các bệnh nhân được điều trị tolvaptan ở tỷ lệ nhiều hơn ít nhất 2% so với giả dược: tử vong (tolvaptan 42%, giả dược 38%), buồn nôn (tolvaptan 21%, giả dược 16%), khát (tolvaptan 12%, giả dược 2%), khô miệng (tolvaptan 7%, giả dược 2%) và chứng đau nhiều hoặc đau rất (tolvaptan 4%, giả dược 1%).

Xuất huyết đường tiêu hóa ở bệnh nhân xơ gan:

Ở những bệnh nhân bị xơ gan được điều trị bằng tolvaptan trong các thử nghiệm hạ Natri máu, xuất huyết tiêu hóa đã được báo cáo trên 6 trong số 63 (10%) bệnh nhân được điều trị tolvaptan và 1 trong số 57 (2%) bệnh nhân dùng giả dược.

Các tác dụng không mong muốn sau xuất hiện ở < 2% trên số bệnh nhân bị giảm Natri máu được điều trị bằng SAMSCA và ở tỷ lệ lớn hơn giả dược trong các nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược (N=607 tolvaptan, N=518 giả dược) hoặc ở < 2% trên số bệnh nhân trong thử nghiệm không có đối chứng của các bệnh nhân bị hạ Natri máu (N=111) và không được đề cập trong nhãn thuốc.

Rối loạn hệ bạch huyết và máu: đông máu nội mạch lan tỏa

Rối loạn tim: huyết khối trong tim, rung thất

Xét nghiệm: kéo dài thời gian prothrombin

Rối loạn đường tiêu hóa: viêm đại tràng do thiếu máu

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: nhiễm toan xeton do đau tháo đường

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: globin cơ niệu kịch phát

Hệ thần kinh: tai biến mạch máu não

Rối loạn thận tiết niệu: xuất huyết niệu đạo

Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản (ở phụ nữ): xuất huyết âm đạo

Rối loạn trung thất, ngực, hệ hô hấp: tắc mạch phổi, suy hô hấp

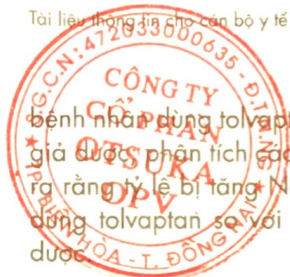
Rối loạn mạch: chứng huyết khối tĩnh mạch sâu

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường: Các tác dụng không mong muốn sau đã được ghi nhận trong quá trình SAMSCA được lưu hành sử dụng. Do các tác dụng không mong muốn được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số không biết số lượng chính xác nên không biết được tần suất hoặc xác định được mối liên quan với việc sử dụng thuốc.

Thận kinh: Hội chứng hủy myelin thẩm thấu

Xét nghiệm: Tăng Natri máu

Loại bỏ lượng nước tự do thừa trong cơ thể làm tăng độ thẩm thấu huyết thanh và nồng độ Natri máu. Tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng tolvaptan, đặc biệt là những bệnh nhân có mức Natri máu trở về bình thường, nên tiếp tục được theo dõi để đảm bảo lượng Natri máu vẫn ở trong giới hạn bình thường. Nếu thấy Natri máu cao, nên giảm liều hoặc tạm ngừng sử dụng tolvaptan, kết hợp với dùng nước hoặc truyền. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở các bệnh nhân bị giảm Natri máu, tăng Natri máu đã được báo cáo như là một tác dụng không mong muốn ở 0,7% số



bệnh nhân dùng tollevantan so với 0,6% số bệnh nhân dùng giả dược. Phân tích các số liệu trong phòng thí nghiệm chỉ ra rằng tỷ lệ bị tăng Natri máu là 1,7% ở các bệnh nhân dùng tollevantan so với 0,8% ở các bệnh nhân dùng giả dược.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Tác động của các thuốc đến Tollevantan

Ketoconazol và các chất ức chế CYP 3A mạnh: SAMSCA được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP 3A. Ketoconazol là một chất ức chế mạnh CYP 3A và cũng ức chế P-gp. Dùng đồng thời SAMSCA và ketoconazol 200mg hàng ngày làm tăng gấp 5 lần tiếp xúc với tollevantan. Dùng đồng thời SAMSCA và 400 mg ketoconazol hàng ngày hoặc với các chất ức chế CYP 3A mạnh khác (như clarithromycin, itraconazol, telithromycin, saquinavir, nelfinavir, ritonavir và nefazodone) ở mức liều cao nhất ghi trên nhãn được dự đoán sẽ làm tăng hơn nữa tiếp xúc tollevantan. Do vậy, không nên dùng đồng thời SAMSCA với các chất ức chế CYP 3A mạnh.

Các chất ức chế CYP 3A trung bình: Tác động của các chất ức chế CYP 3A trung bình (như erythromycin, fluconazol, aprepitant, diltiazem và verapamil) đến tiếp xúc khi dùng kết hợp với tollevantan chưa được đánh giá. Tăng đáng kể tiếp xúc với tollevantan khi dùng kết hợp SAMSCA với các chất ức chế CYP 3A trung bình. Do vậy, nên tránh dùng kết hợp SAMSCA với các chất ức chế CYP 3A trung bình.

Nước ép bưởi: Dùng kết hợp SAMSCA và nước ép bưởi làm tăng gấp 1,8 lần tiếp xúc với tollevantan.

Chất ức chế P-gp: Cần giảm liều SAMSCA ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với các chất ức chế P-gp như cyclosporin dựa vào đáp ứng lâm sàng.

Rifampicin và các chất cảm ứng CYP 3A khác: Rifampicin là một chất cảm ứng CYP 3A và P-gp. Dùng kết hợp rifampicin và SAMSCA làm giảm bớt tiếp xúc tollevantan 85%. Do đó, hiệu quả lâm sàng được mong đợi của SAMSCA khi có mặt rifampicin và các chất thúc đẩy khác (như rifabutin, rifapentin, barbiturates, phenytoin, carbamazepin và St. John's Wort) có thể không đạt được ở mức liều SAMSCA thường dùng. Có thể phải tăng liều của SAMSCA.

Lovastatin, Digoxin, Furosemid, và Hydrochlorothiazid: Dùng kết hợp lovastatin, digoxin, furosemid, và hydrochlorothiazid với SAMSCA không có tác động thích đáng về phương diện lâm sàng đến việc sử dụng tollevantan.

Tác động của Tollevantan đến các thuốc khác

Digoxin: Digoxin là chất nền P-gp. Dùng kết hợp SAMSCA với digoxin làm tăng AUC của digoxin lên 20% và Cmax của digoxin lên 30%.

Warfarin, Amiodaron, Furosemid, và Hydrochlorothiazid: Dùng đồng thời tollevantan với warfarin, furosemid, hydrochlorothiazid, hoặc amiodaron (hoặc chất chuyển hoá có hoạt tính của nó, desethylamiodaron) không làm thay đổi dược động học của các chất này tới mức độ lâm sàng đáng kể.

Lovastatin: SAMSCA là một chất ức chế yếu CYP 3A. Dùng kết hợp lovastatin và SAMSCA làm tăng nồng độ lovastatin và chất chuyển hoá có hoạt tính lovastatin- β hydroxyacid tương ứng 1,4 và 1,3 lần. Không có sự thay đổi tương ứng về phương diện lâm sàng.

Tương tác dược lực học

Tollevantan tạo ra tỷ lệ lớn hơn giữa lượng thể tích nước tiểu 24 giờ/lượng bài xuất nước tiểu so với liều furosemid hoặc hydrochlorothiazid. Dùng kết hợp tollevantan với furosemid hoặc hydrochlorothiazid tạo ra tỷ lệ giữa thể tích nước tiểu 24 giờ/lượng bài xuất nước tiểu là tương tự với tỷ lệ sau khi dùng một mình tollevantan.

Mặc dù các nghiên cứu tương tác cụ thể chưa được thực hiện, trong các nghiên cứu lâm sàng tollevantan được sử dụng đồng thời với các chất chẹn beta, các chất chẹn thụ thể angiotensin, các chất ức chế men chuyển angiotensin và các chất lợi tiểu giữ Kali. Các tác dụng không mong muốn tăng Kali huyết cao gấp khoảng 1-2% khi dùng đồng thời tollevantan với các chất chẹn thụ thể angiotensin, các chất ức chế men chuyển angiotensin và các chất lợi tiểu giữ Kali so với khi dùng với giả dược. Nên giám sát mức Kali huyết trong khi điều trị thuốc kết hợp.

Giống như một chất đối kháng thụ thể V2, tollevantan có thể gây cản trở hoạt động chủ vận của desmopressin (dDAVP). Ở nam giới bị bệnh Von Willebrand (vW) nhẹ, truyền tĩnh mạch dDAVP 2 giờ sau khi uống tollevantan không làm tăng yếu tố kháng nguyên vW hoặc yếu tố hoạt động VIII. Không khuyến cáo dùng SAMSCA với chất chủ vận V2.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

NHÀ SẢN XUẤT:

Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
27, Jeyakongdan 3-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc.

PHÂN PHỐI BỞI:

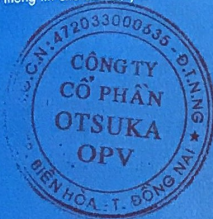
Công ty TNHH một thành viên Vimedimex Bình Dương, tỉnh Bình Dương.

MỌI THÔNG TIN CHI TIẾT VỀ SẢN PHẨM XIN LIÊN HỆ:

Công ty Cổ phần Otsuka OPV
Lô 27, Đường 3A, KCN Biên Hòa 2, Đồng Nai, Việt Nam
ĐT: 84-8-3929 6989.
Fax: 84-8-3929 6985.
Khi nhận được Thông tin về an toàn của thuốc, hãy gửi cho chúng tôi trong vòng 24 giờ
Email: ovro-pv@vn.otsuka.com
SĐT: 08-39296989; 0981151616; 0968285009.



Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế



Sa
(to

Thuốc d
Vasopres

Số Giấy t
Ngày 10/
Tài liệu n

(*) Thông