

## AMLODAC-VL

(Viên nén bao phim amlodipin và valsartan)

### Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề 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

#### Amlodac-VL 5/80

##### Thành phần hoạt chất

Amlodipin besylat tương đương với amlodipin 5 mg

Valsartan 80 mg

**Thành phần tá dược:** Crospovidon, microcrystallin cellulose, colloidal silicon dioxid, magnesi stearat, opadry yellow 15B82744.

#### Amlodac-VL 5/160

##### Thành phần hoạt chất

Amlodipin besylat tương đương với amlodipin 5 mg

Valsartan 160 mg

**Thành phần tá dược:** Crospovidone, microcrystallin cellulose, colloidal silicon dioxid, magnesi stearat, opadry yellow 15B82744.

#### Amlodac-VL 10/160

##### Thành phần hoạt chất

Amlodipin besylat tương đương với amlodipin 10 mg

Valsartan 160 mg

**Thành phần tá dược:** Crospovidone, microcrystallin cellulose, colloidal silicon dioxid, magnesi stearat, opadry yellow 15B520054.

### 2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

#### Mô tả đặc điểm thuốc

**Amlodac-VL 5/80:** Viên nén bao phim màu vàng đậm, hình tròn, được khắc "Z35" ở một mặt và mặt còn lại nhẵn.

**Amlodac-VL 5/160:** Viên nén bao phim màu vàng đậm, hình ovan, được khắc "Z34" ở một mặt và mặt còn lại nhẵn.

**Amlodac-VL 10/160:** Viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình ovan, được khắc "Z33" ở một mặt và mặt còn lại nhẵn.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Viên nén amlodipin và valsartan được chỉ định ở người trưởng thành có huyết áp chưa được kiểm soát đầy đủ với đơn trị liệu amlodipin và valsartan.

### 4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

#### Liều dùng

Liều được khuyến cáo của viên nén amlodipin và valsartan là 1 viên/ngày.

Viên nén amlodipin và valsartan 5 mg/80 mg có thể được sử dụng ở những bệnh nhân có huyết áp chưa được kiểm soát đầy đủ với đơn trị liệu amlodipin 5 mg hoặc valsartan 80 mg.

Viên nén amlodipin và valsartan 5 mg/160 mg có thể được sử dụng ở những bệnh nhân có huyết áp chưa được kiểm soát đầy đủ với đơn trị liệu amlodipin 5 mg hoặc valsartan 160 mg.

Viên nén amlodipin và valsartan 10 mg/160 mg có thể được sử dụng ở những bệnh nhân có huyết áp chưa được kiểm soát đầy đủ với đơn trị liệu amlodipin 10 mg hoặc valsartan 160 mg hoặc với viên nén amlodipin và valsartan 5 mg/160 mg.

Viên nén amlodipin và valsartan có thể được sử dụng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Đánh giá liều cho từng thành phần trong kết hợp (như amlodipin và valsartan) được khuyến cáo trước khi thay đổi sang kết hợp liều cố định. Khi thích hợp trên lâm sàng, thay đổi trực tiếp từ đơn trị liệu sang kết hợp liều cố định có thể được xem xét.

Để thuận tiện, bệnh nhân sử dụng valsartan và amlodipin từ viên nén/viên nang riêng rẽ có thể được đổi sang viên nén amlodipin và valsartan chứa liều của các thành phần tương tự.

### **Suy thận**

Không có dữ liệu lâm sàng có sẵn ở những bệnh nhân bị suy thận nghiêm trọng.

Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Theo dõi nồng độ kali và creatinin được khuyến cáo ở những bệnh nhân suy thận trung bình.

### **Suy gan**

Viên nén amlodipin và valsartan chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan nghiêm trọng.

Nên thận trọng khi sử dụng viên nén amlodipin và valsartan cho những bệnh nhân suy gan hoặc rối loạn tắc nghẽn đường mật. Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình mà không bị ứ mật, liều tối đa được khuyến cáo là 80 mg valsartan. Khuyến cáo liều đối với amlodipin chưa được thiết lập ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Khi bệnh nhân bị tăng huyết áp kèm suy gan đủ điều kiện chuyển sang amlodipin hoặc amlodipin và valsartan, nên sử dụng liều thấp nhất có sẵn tương ứng của amlodipin đơn trị liệu hoặc amlodipin phối hợp.

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

Ở những bệnh nhân cao tuổi, thận trọng khi tăng liều. Khi những bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp đủ điều kiện chuyển sang amlodipin hoặc amlodipin và valsartan, nên sử dụng liều thấp nhất có sẵn tương ứng của amlodipin đơn trị liệu hoặc amlodipin kết hợp.

### **Trẻ em**

An toàn và hiệu quả của viên nén amlodipin và valsartan ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

### **Cách dùng**

Sử dụng đường uống.

Khuyến cáo sử dụng viên nén amlodipin và valsartan với một ít nước.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với hoạt chất, với các dẫn xuất dihydropyridin hoặc với bất kỳ tá dược nào.
- Suy gan nghiêm trọng, xơ gan hoặc ứ mật.
- Sử dụng đồng thời viên nén amlodipin và valsartan với các sản phẩm chứa aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ( $GFR < 60 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$ ).
- Ba tháng giữa hoặc cuối thai kỳ.
- Hạ huyết áp nghiêm trọng.
- Sốc (bao gồm sốc tim).

– Tắc nghẽn đường ra của tâm thất trái (như bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn và hẹp động mạch chủ mức độ cao).

– Suy tim không ổn định huyết động sau nhồi máu cơ tim cấp.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

An toàn và hiệu quả của amlodipin trong con tăng huyết áp chưa được thiết lập.

### Thai kỳ

Các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) không nên được sử dụng trong thai kỳ. Trừ khi tiếp tục điều trị AIIRAs được xem là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được thay đổi sang các điều trị chống tăng huyết áp thay thế đã được thiết lập thông tin an toàn cho việc sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, điều trị với AIIRAs nên được ngưng ngay, và, nếu phù hợp, nên bắt đầu điều trị thay thế.

### Bệnh nhân bị thiếu hụt natri và/hoặc thể tích

Hạ huyết áp quá mức được ghi nhận ở 0,4% bệnh nhân bị tăng huyết áp không biến chứng được điều trị với viên nén amlodipin và valsartan trong những nghiên cứu đối chứng giả dược. Ở những bệnh nhân có hệ renin – angiotensin được hoạt hoá (như những bệnh nhân thiếu hụt natri và/hoặc thể tích sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao) sử dụng các thuốc chẹn thụ thể angiotensin, hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra. Khuyến cáo điều chỉnh tình trạng này trước khi sử dụng viên nén amlodipin và valsartan hoặc theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu điều trị. Nếu hạ huyết áp xảy ra với viên nén amlodipin và valsartan, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa và, nếu cần, truyền tĩnh mạch với nước muối thông thường. Có thể tiếp tục điều trị một khi huyết áp đã được ổn định.

### Tăng kali máu

Sử dụng đồng thời các thực phẩm bổ sung kali, các thuốc lợi tiểu kiệm kali, các muối thay thế có chứa kali, hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (heparin,...) nên được theo dõi thận trọng và cần thường xuyên theo dõi nồng độ kali.

### Hẹp động mạch thận

Viên nén amlodipin và valsartan nên được sử dụng thận trọng để điều trị tăng huyết áp ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một hoặc hai bên đến chỉ còn một thận hoạt động do ure máu và creatinin huyết thanh có thể tăng ở những bệnh nhân này.

### Ghép thận

Đến nay vẫn chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng an toàn viên nén amlodipin và valsartan ở những bệnh nhân đã được ghép thận gần đây.

### Suy gan

Valsartan được đào thải chủ yếu không đổi thông qua mật. Thời gian bán thải của amlodipin là kéo dài và các giá trị AUC là cao hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan; khuyến cáo điều chỉnh liều chưa được thiết lập. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng viên nén amlodipin và valsartan cho những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình hoặc rối loạn tất nghẽn đường mật.

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình không bị ứ mật, liều tối đa được khuyến cáo là 80 mg valsartan.

### Suy thận

Không cần điều chỉnh liều viên nén amlodipin và valsartan cho những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình ( $GFR > 30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$ ). Theo dõi nồng độ kali và creatinin được khuyến cáo trong suy thận trung bình.

### Cường aldosteron nguyên phát

Những bệnh nhân bị cường aldosteron nguyên phát không nên được điều trị với thuốc đối kháng angiotensin II như valsartan do hệ renin – angiotensin có thể bị ảnh hưởng bởi bệnh nguyên phát.

### **Phù mạch**

Phù mạch, bao gồm phù thanh quản và thanh môn, gây nên sự tắc nghẽn đường thở và/hoặc sưng mắt, môi, hầu họng và/hoặc lưỡi, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với valsartan. Một số bệnh nhân này đã có tiền sử phù mạch với các thuốc khác, như thuốc ức chế ACE. Viên nén amlodipin và valsartan nên được ngừng ngay ở những bệnh nhân bị phù mạch và không nên được sử dụng lại.

### **Suy tim/sau cơn nhồi máu cơ tim**

Như là kết quả của việc ức chế hệ renin – angiotensin – aldosteron, những thay đổi trong chức năng thận có thể được dự đoán ở một số cá nhân nhạy cảm. Ở những bệnh nhân suy tim nghiêm trọng có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin – angiotensin-aldosteron, điều trị với các thuốc ức chế ACE và các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin có liên quan đến thiếu niệu và/hoặc tăng ure máu tiến triển và (hiếm) suy thận cấp tính và/hoặc tử vong. Các kết quả tương tự đã được báo cáo với valsartan. Đánh giá bệnh nhân suy tim hoặc sau cơn nhồi máu cơ tim luôn phải bao gồm đánh giá chức năng thận.

Trong một nghiên cứu (PRAISE-2) dài hạn, đối chứng giả dược của amlodipin ở những bệnh nhân suy tim NYHA (phân loại theo hiệp hội tim mạch New York) III và IV có nguyên nhân không do thiếu máu cục bộ, amlodipin có liên quan đến các báo cáo về phù phổi tăng mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ suy tim nặng hơn so với giả dược.

Các thuốc chẹn kênh calci, bao gồm amlodipin, nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy tim sung huyết, do có thể làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch và tử vong trong tương lai.

### **Hẹp van động mạch chủ và van hai lá**

Cũng như tất cả các thuốc giãn mạch khác, cần thận trọng ở những bệnh nhân đang bị hẹp van hai lá hoặc hẹp động mạch chủ đáng kể không phải mức độ cao.

### **Ức chế kép hệ renin – angiotensin – aldosteron (RAAS)**

Có bằng chứng về việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, ARBs hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và làm giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính). Ức chế kép RAAS thông qua kết hợp sử dụng của các thuốc ức chế ACE, ARBs hoặc aliskiren và do đó không được khuyến cáo.

Nếu điều trị ức chế kép được xem là cực kỳ cần thiết, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia và theo dõi thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp. Các thuốc ức chế ACE và ARBs không nên được sử dụng đồng thời ở những bệnh nhân bệnh thận bị đái tháo đường.

Viên nén amlodipin và valsartan chưa được nghiên cứu ở bất kỳ nhóm bệnh nhân nào khác ngoài tăng huyết áp.

## **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

#### ***Amlodipin***

An toàn của amlodipin ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Trong các nghiên cứu ở động vật, độc tính sinh sản đã được ghi nhận ở những liều cao. Việc sử dụng trong thai kỳ chỉ được khuyến cáo khi không có liệu pháp thay thế nào an toàn hơn và khi bản thân bệnh có thể mang đến nguy cơ lớn hơn cho người mẹ và thai nhi.

### *Valsartan*

Việc sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ. Việc sử dụng AIIRAs là chống chỉ định trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ.

Bảng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm các thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên một sự tăng nhẹ nguy cơ không thể bị loại trừ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát đối với nguy cơ về các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs), các nguy cơ tương tự có thể tồn tại trong nhóm thuốc này. Trừ khi tiếp tục sử dụng điều trị AIIRAs được xem là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay đổi điều trị chống tăng huyết áp thay thế đã được thiết lập thông tin an toàn cho việc sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, điều trị với AIIRAs nên được ngừng ngay, và, nếu thích hợp, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Phơi nhiễm với điều trị AIIRAs trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ được biết là gây nên độc tính thai ở người (giảm chức năng thận, giảm dịch ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Khi phơi nhiễm với AIIRAs xảy ra trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ, khuyến cáo kiểm tra chức năng thận và hộp sọ bằng siêu âm.

Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng AIIRAs nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ huyết áp.

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú**

Amlodipin được tiết vào sữa người. Tỷ lệ liều ở mẹ mà trẻ sơ sinh nhận được ước tính khoảng từ 3 – 7%, tối đa là 15%. Ảnh hưởng của amlodipin lên trẻ sơ sinh chưa được biết. Không có thông tin có sẵn liên quan đến việc sử dụng viên nén amlodipin và valsartan trong khi cho con bú, do đó viên nén amlodipin và valsartan không được khuyến cáo và các điều trị thay thế với thông tin an toàn đã được thiết lập tốt hơn trong khi cho con bú được khuyến khích, đặc biệt khi chăm sóc trẻ sơ sinh hoặc sinh non.

### **Khả năng sinh sản**

Không có dữ liệu lâm sàng về khả năng sinh sản với amlodipin và valsartan.

### *Valsartan*

Valsartan không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái ở các liều uống lên đến 200 mg/kg/ngày. Liều này cao hơn 6 lần liều tối đa được khuyến cáo ở người dựa trên mg/m<sup>2</sup> (tính toán giả định một liều uống 320 mg/ngày và bệnh nhân nặng 60 kg).

### *Amlodipin*

Những thay đổi sinh hoá có thể đảo ngược ở phần đầu của tinh trùng đã được báo cáo ở một số bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chẹn kênh calci. Dữ liệu lâm sàng là chưa đủ liên quan đến ảnh hưởng có thể có của amlodipin lên khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu ở chuột, các tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận ở khả năng sinh sản của chuột đực.

### **8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Bệnh nhân đang sử dụng viên nén amlodipin và valsartan và lái xe hoặc vận hành máy móc nên lưu ý rằng chóng mặt hoặc mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra.

Amlodipin có ảnh hưởng nhẹ đến trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nếu bệnh nhân sử dụng amlodipin bị chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn khả năng phản xạ có thể bị ảnh hưởng.

### **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

#### **Tương tác**

#### *Các tương tác phổ biến của kết hợp*

Không có nghiên cứu tương tác thuốc – thuốc được thực hiện với viên nén amlodipin và valsartan và các thuốc khác.

#### ***Cần lưu ý khi sử dụng đồng thời***

Các tác nhân chống tăng huyết áp khác được sử dụng thường xuyên (như chẹn alpha, thuốc lợi tiểu) và các thuốc khác có thể gây các tác dụng không mong muốn hạ huyết áp (như thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chẹn alpha để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính) có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của kết hợp.

#### ***Các tương tác liên quan đến amlodipin***

##### ***Không khuyến cáo sử dụng đồng thời***

Sử dụng amlodipin với bưởi chùm hoặc nước bưởi chùm là không được khuyến cáo do sinh khả dụng có thể tăng ở một số bệnh nhân, dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp.

##### ***Thận trọng khi sử dụng đồng thời***

Các thuốc ức chế CYP3A4: Sử dụng đồng thời amlodipin với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hoặc trung bình (thuốc ức chế protease, kháng nấm azol, các macrolid như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng đáng kể sự phơi nhiễm với amlodipin. Trên lâm sàng các biến thể dược động học này có thể rõ rệt hơn ở người cao tuổi. Do đó theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều nên được thực hiện.

Các thuốc cảm ứng CYP3A4 (các thuốc chống co giật [như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon], rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Khi sử dụng đồng thời các thuốc cảm ứng đã biết của CYP3A4, nồng độ amlodipin trong huyết tương có thể thay đổi. Do đó, huyết áp nên được theo dõi và cân nhắc điều chỉnh liều của cả hai trong và sau khi dùng các thuốc đồng thời đặc biệt là với các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 (như rifampicin, *Hypericum perforatum*).

##### ***Simvastatin***

Sử dụng đồng thời nhiều liều amlodipin 10 mg với simvastatin 80 mg dẫn đến tăng 77% sự phơi nhiễm của simvastatin so với simvastatin dùng đơn độc. Khuyến cáo giới hạn liều simvastatin đến 20 mg/ngày ở những bệnh nhân sử dụng amlodipin.

##### ***Dantrolen (truyền)***

Ở động vật, rung tâm thất gây tử vong và truy tim mạch đã được ghi nhận có liên quan đến tăng kali máu sau khi sử dụng verapamil và dantrolen đường tĩnh mạch. Do nguy cơ tăng kali máu, khuyến cáo tránh sử dụng đồng thời các thuốc chẹn kênh calci như amlodipin ở những bệnh nhân nhạy cảm với tăng thân nhiệt ác tính và khi điều trị tăng thân nhiệt ác tính.

##### ***Cần lưu ý khi sử dụng đồng thời***

Trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, amlodipin không ảnh hưởng đến dược động học của atorvastatin, digoxin, warfarin hoặc ciclosporin.

#### ***Các tương tác liên quan đến amlodipin***

##### ***Không khuyến cáo sử dụng đồng thời***

Lithi: Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin hoặc các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm valsartan. Do đó, theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi huyết thanh được khuyến cáo trong khi sử dụng đồng thời. Nếu một thuốc lợi tiểu được sử dụng, nguy cơ độc tính lithi có thể được tăng lên với amlodipin và valsartan.

Các thuốc lợi tiểu kiệm kali, thực phẩm bổ sung kali, các muối thay thế chứa kali và các chất khác có thể làm tăng nồng độ kali.

Nếu một thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali được kê đơn kết hợp với valsartan, khuyến cáo

theo dõi nồng độ kali huyết thanh.

#### *Thận trọng khi sử dụng đồng thời*

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

Khi các thuốc đối kháng angiotensin II được sử dụng đồng thời với các NSAIDs sự suy giảm tác dụng chống tăng huyết áp có thể xảy ra. Ngoài ra, sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II và NSAIDs có thể dẫn đến tăng nguy cơ trầm trọng chức năng thận và tăng kali huyết thanh. Do đó, khuyến cáo theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị, cũng như cấp đủ nước cho bệnh nhân.

Sự ức chế chất vận chuyển vào (rifampicin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra (ritonavir)

Các kết quả của một nghiên cứu *in vitro* với tế bào gan ở người cho thấy valsartan là một cơ chất của chất vận chuyển vào của gan OATP1B1 và chất vận chuyển ra của gan MRP2. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế chất vận chuyển vào (rifampicin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra (ritonavir) có thể làm tăng sự phơi nhiễm toàn thân với valsartan.

Ức chế kép RAAS với thuốc ức chế ARBs, ACE hoặc aliskiren

Các dữ liệu lâm sàng đã chứng minh ức chế kép RAAS thông qua kết hợp sử dụng các thuốc ức chế ACE, ARBs hoặc aliskiren liên quan đến tần suất cao hơn của các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính) so với việc sử dụng tác nhân tác động trên RAAS đơn độc.

#### **Khác**

Đơn trị liệu với valsartan, không có tương tác lâm sàng đáng chú ý nào được ghi nhận với các chất sau: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenclamid.

#### **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**

### **Tóm tắt thông tin an toàn**

An toàn của viên nén amlodipin và valsartan đã được đánh giá trong 5 nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát với 5.175 bệnh nhân, 2.613 bệnh nhân sử dụng valsartan kết hợp với amlodipin. Các tác dụng không mong muốn sau đã được ghi nhận là thường xuyên xảy ra hoặc quan trọng nhất hoặc nghiêm trọng nhất: viêm mũi họng, cúm, quá mẫn, nhức đầu, ngứa, hạ huyết áp thể đứng, phù, sưng phù, phù mắt, phù ngoại biên, mệt mỏi, đỏ bừng, suy nhược và nóng bừng.

### **Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn**

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất sử dụng các thuật ngữ sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ); chưa được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Phân loại hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Amlodipin & Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi họng	Thường gặp	--	--
	Cúm	Thường gặp	--	--

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm hemoglobin và hematocrit	--	--	Chưa được biết
	Giảm bạch cầu	--	Rất hiếm	--
	Giảm bạch cầu trung tính	--	--	Chưa được biết
	Giảm tiểu cầu, đôi khi có ban xuất huyết	--	Rất hiếm	Chưa được biết
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa được biết
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Chán ăn	Ít gặp	--	--
	Tăng calci máu	Ít gặp	--	--
	Tăng glucose máu	--	Rất hiếm gặp	--
	Tăng lipid máu	Ít gặp	--	--
	Tăng acid uric máu	Ít gặp	--	--
	Hạ kali máu	Thường gặp	--	--
	Hạ natri máu	Ít gặp	--	--
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	--	Ít gặp	--
	Lo lắng	Hiếm gặp	--	--
	Mất ngủ/rối loạn giấc ngủ	--	Ít gặp	--
	Lãng lãng	--	Ít gặp	--
	Nhầm lẫn	--	Hiếm gặp	--
Rối loạn hệ thần kinh	Phối hợp bất thường	Ít gặp	--	--
	Chóng mặt	Ít gặp	Thường gặp	--
	Chóng mặt tư thế	Ít gặp	--	--
	Khó đọc	--	Ít gặp	--
	Hội chứng ngoại tháp	--	Chưa được biết	--
	Đau đầu	Thường gặp	Thường gặp	--
	Tăng trương lực cơ	--	Rất hiếm gặp	--
	Dị cảm	Ít gặp	Ít gặp	--
	Bệnh lý thần kinh ngoại biên, bệnh lý thần kinh	--	Rất hiếm gặp	--
	Buồn ngủ	Ít gặp	Thường gặp	--
	Ngát	--	Ít gặp	--
	Run	--	Ít gặp	--
	Giảm cảm giác	--	Ít gặp	--
Rối loạn mắt	Rối loạn thị giác	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Suy giảm thị giác	Ít gặp	Ít gặp	--

Rối loạn tai và mê đạo	Ù tai	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Chóng mắt	Ít gặp	--	Ít gặp
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Ít gặp	Thường gặp	--
	Ngất	Hiếm gặp	--	--
	Nhịp tim nhanh	Ít gặp	--	--
	Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung tâm nhĩ)	--	Hiếm gặp	--
	Nhồi máu cơ tim	--	Rất hiếm gặp	--
Rối loạn mạch máu	Đỏ bừng	--	Thường gặp	--
	Hạ huyết áp	Hiếm gặp	Thường gặp	--
	Hạ huyết áp thể đứng	Ít gặp	--	--
	Viêm mạch máu	--	Rất hiếm	Chưa được biết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho	Ít gặp	Rất hiếm gặp	Ít gặp
	Khó thở	--	Ít gặp	--
	Đau họng -- thanh quản	Ít gặp	--	--
	Viêm mũi	--	Ít gặp	--
Rối loạn dạ dày ruột	Bụng khó chịu, đau bụng trên	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
	Thay đổi thói quen đại tiện	--	Ít gặp	--
	Táo bón	Ít gặp	--	--
	Tiêu chảy	Ít gặp	Ít gặp	--
	Khô miệng	Ít gặp	Ít gặp	--
	Khó tiêu	--	Ít gặp	--
	Viêm dạ dày	--	Rất hiếm gặp	--
	Tăng sản nướu	--	Rất hiếm gặp	--
	Buồn nôn	Ít gặp	Thường gặp	--
	Viêm tụy	--	Rất hiếm gặp	--
	Nôn	--	Ít gặp	--
Rối loạn gan mật	Bất thường xét nghiệm chức năng gan bao gồm tăng bilirubin máu	--	Rất hiếm gặp*	Chưa được biết
	Viêm gan	--	Rất hiếm gặp	--
	Vàng da, ứ mật tại gan	--	Rất hiếm gặp	--
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc	--	Ít gặp	--
	Phù mạch	--	Rất hiếm gặp	Chưa được biết
	Viêm da cơ địa	--	--	Chưa được

				biết
	Đỏ da	Ít gặp	--	--
	Hồng ban đa dạng	--	Rất hiếm gặp	--
	Ngoại ban	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Tăng tiết mồ hôi	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Phản ứng nhạy cảm sáng	--	Ít gặp	--
	Ngứa	Hiếm gặp	Ít gặp	Chưa được biết
	Ban xuất huyết	--	Ít gặp	--
	Phát ban	Ít gặp	Ít gặp	Chưa được biết
	Đổi màu da	--	Ít gặp	--
	Mày đay và các dạng phát ban khác	--	Rất hiếm gặp	--
	Viêm da tróc vảy	--	Rất hiếm gặp	--
	Hội chứng Steven – Johnson	--	Rất hiếm gặp	--
	Phù quinke	--	Rất hiếm	--
	Hoại tử thượng bì nhiễm độc	--	Chưa được biết	--
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau khớp	Ít gặp	Ít gặp	--
	Đau lưng	Ít gặp	Ít gặp	--
	Sưng khớp	Ít gặp	--	--
	Co thắt cơ	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Đau cơ	--	Ít gặp	Chưa được biết
	Sưng mắt cá chân	--	Hiếm gặp	--
	Cảm giác nặng nề	Hiếm gặp	--	--
Rối loạn thận và tiết niệu	Tăng creatinin máu	--	--	Chưa được biết
	Rối loạn tiểu tiện	--	Ít gặp	--
	Tiểu đêm	--	Ít gặp	--
	Tiểu gập	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Đa niệu	Hiếm gặp	--	--
	Suy thận và giảm chức năng thận	--	--	Chưa được biết
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Bất lực	--	Ít gặp	--
	Rối loạn cương dương	Hiếm gặp	--	--
	Vú to ở nam	--	Ít gặp	--

Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Suy nhược	Thường gặp	Ít gặp	--
	Khó chịu	--	Ít gặp	--
	Mệt mỏi	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
	Phù mắt	Thường gặp	--	--
	Đỏ bừng, nóng bừng	Thường gặp	--	--
	Đau ngực không do tim	--	Ít gặp	--
	Phù	Thường gặp	Thường gặp	--
	Phù ngoại biên	Thường gặp	--	--
	Đau	--	Ít gặp	--
	Sưng phù	Thường gặp	--	--
Cận lâm sàng	Tăng kali máu	--	--	Chưa được biết
	Tăng cân	--	Ít gặp	--
	Giảm cân	--	Ít gặp	--

\* Chủ yếu là ứ mắt

**Các thông tin khác về kết hợp**

Phù ngoại biên, một tác dụng không mong muốn điển hình của amlodipin, thường được ghi nhận ở một tỷ lệ thấp hơn ở những bệnh nhân sử dụng kết hợp amlodipin/valsartan so với những bệnh nhân chỉ sử dụng amlodipin đơn độc. Trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, mù đôi, tỷ lệ phù ngoại biên do liều là như sau:

% bệnh nhân bị phù ngoại biên		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Tỷ lệ trung bình của phù ngoại biên khối lượng đồng đều trong tất cả các liều là 5,1% với kết hợp amlodipin/valsartan.

**Các thông tin khác về từng thành phần đơn lẻ**

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trước đây với một thành phần đơn lẻ (amlodipin hoặc valsartan) có thể là tác dụng không mong muốn tiềm ẩn của phối hợp amlodipin và valsartan, ngay cả khi không được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc trong giai đoạn lưu hành trên thị trường.

**Amlodipin**

Thường gặp	Buồn ngủ, chóng mặt, đánh trống ngực, đau bụng, buồn nôn, sưng mắt cá chân.
Ít gặp	Mất ngủ, thay đổi tâm trạng (bao gồm lo lắng), trầm cảm, run, khó thở, ngát, giảm cảm giác, rối loạn thị giác (bao gồm nhìn đôi), ù tai, hạ huyết áp, khó thở, viêm mũi, nôn, khó tiêu, rụng tóc, ban xuất huyết, đổi màu da, tăng tiết mồ hôi, ngứa, ngoại ban, đau cơ, co rút cơ, đau, rối loạn tiểu tiện, tăng tần suất tiểu tiện, bất lực, nữ hoá tuyến vú, đau ngực, khó chịu, tăng cân, giảm cân.

Hiếm gặp	Nhầm lẫn.
Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, phản ứng dị ứng, tăng đường huyết, tăng trương lực, rối loạn thần kinh ngoại biên, nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung tâm nhĩ), viêm mạch, viêm tụy, viêm dạ dày, tăng sản nước, viêm gan, vàng da, tăng enzym gan*, phù mạch, hồng ban đa dạng, nổi mào đay, viêm da tróc vảy, hội chứng Steven – Johnson, phù quincke, nhạy cảm sáng.
Chưa được biết	Hoại tử thượng bì nhiễm độc

\* Chủ yếu là ứ mật.

Các trường hợp đặc biệt của hội chứng ngoại tháp đã được báo cáo.

### Valsartan

Chưa được biết	Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng kali huyết thanh, tăng các giá trị chức năng gan bao gồm tăng bilirubin huyết thanh, suy thận và suy giảm creatinin huyết thanh, phù mạch, đau cơ, viêm mạch máu, quá mẫn bao gồm bệnh huyết thanh.
----------------	--

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

### Triệu chứng

Không có kinh nghiệm về việc quá liều viên nén amlodipin và valsartan. Đa số các triệu chứng quá liều của valsartan có thể là hạ huyết áp rõ rệt hoặc chóng mặt. Quá liều amlodipin có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức và, có thể, gây tim nhanh phản xạ. Hạ huyết áp toàn thân được ghi nhận và có khả năng kéo dài và bao gồm sốc với kết cục gây tử vong đã được báo cáo.

### Điều trị

Nếu vừa uống gần đây, gây nôn hoặc rửa dạ dày có thể được xem xét. Sử dụng than hoạt tính cho những tình nguyện viên khoẻ mạnh ngay hoặc đến 2 giờ sau khi uống amlodipin đã được chứng minh làm giảm đáng kể sự hấp thu amlodipin. Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều viên nén amlodipin và valsartan hãy gọi hỗ trợ tim mạch tích cực, bao gồm theo dõi thường xuyên chức năng tim và ho hấp, nâng cao chi, chú ý đến lượng dịch tuần hoàn và lượng nước tiểu. Một thuốc co mạch có thể hữu ích trong việc phục hồi trương lực mạch máu và huyết áp, với điều kiện là không có chống chỉ định với việc sử dụng. Calci gluconat truyền tĩnh mạch có thể có lợi trong việc đảo ngược các ảnh hưởng của sự chẹn kênh calci.

Cả valsartan và amlodipin dường như đều không bị loại bỏ bởi thẩm phân máu.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm dược lý:** Tác nhân tác động lên hệ renin – angiotensin, thuốc đối kháng angiotensin II, kết hợp; thuốc đối kháng angiotensin II và thuốc chẹn kênh calci.

**Mã ATC:** C09DB01.

Amlodipin và valsartan kết hợp 2 hoạt chất chống tăng huyết áp với các cơ chế bổ sung để kiểm soát huyết áp ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn; amlodipin thuộc nhóm thuốc đối kháng calci và valsartan thuộc nhóm thuốc đối kháng angiotensin II. Sự kết hợp của các hoạt chất này có tác dụng chống tăng huyết áp bổ sung, giảm huyết áp với mức độ mạnh hơn so với từng hoạt chất riêng lẻ.

### Amlodipin/valsartan

Sự kết hợp của amlodipin và valsartan tạo nên một sự giảm huyết áp bổ sung liên quan đến liều trong khoảng liều điều trị của thuốc. Tác dụng chống tăng huyết áp của một liều đơn của

kết hợp duy trì trong 24 giờ.

### **Amlodipin**

Thành phần amlodipin của viên nén amlodipin và valsartan ức chế sự xâm nhập qua màng của các ion calci vào tim và cơ trơn mạch máu. Cơ chế của tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin là do tác dụng gián tiếp của cơ trơn mạch máu, làm giảm sự đối kháng mạch máu ngoại biên và huyết áp. Dữ liệu thực nghiệm cho thấy amlodipin liên kết với cả hai vị trí gắn kết dihydropyridin và non-dihydropyridin. Các quá trình co bóp của cơ tim và cơ trơn mạch máu phụ thuộc vào sự di chuyển của các ion calci ngoại bào vào các tế bào này thông qua các kênh ion cụ thể.

Sau khi sử dụng ở những bệnh nhân tăng huyết áp, amlodipin gây giãn mạch, dẫn đến làm giảm huyết áp khi nằm và đứng. Sự giảm huyết áp không kèm theo sự thay đổi đáng kể nhịp tim hoặc nồng độ catecholamin huyết tương khi sử dụng liều mạn tính.

Nồng độ huyết tương tương quan với hiệu quả ở cả bệnh nhân trẻ tuổi và bệnh nhân cao tuổi. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, liều điều trị của amlodipin dẫn đến giảm sức cản mạch máu thận và làm tăng tốc độ lọc cầu thận và tăng lưu lượng huyết tương qua thận hiệu quả, mà không làm thay đổi sự lọc hoặc protein niệu.

Cũng như các thuốc chẹn kênh calci khác, đánh giá huyết động chức năng tim khi nghỉ ngơi và trong khi vận động (hoặc đi đều) ở những bệnh nhân có chức năng tâm thất bình thường được điều trị với amlodipin nhìn chung đã chứng minh sự gia tăng nhỏ trong chỉ số tim mà không ảnh hưởng đáng kể đến  $dP/dt$  hoặc áp lực cuối kỳ tâm trương thất trái hoặc thể tích dịch. Trong các nghiên cứu huyết động, amlodipin không liên quan đến hiệu ứng tăng co cơ tim tiêu cực khi sử dụng trong phạm vi liều điều trị ở người và động vật không bị ảnh hưởng, kể cả khi sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn beta ở người.

Amlodipin không làm thay đổi chức năng nút xoang hoặc sự dẫn truyền nhĩ thất ở người và động vật không bị ảnh hưởng. Trong các nghiên cứu lâm sàng với amlodipin được sử dụng kết hợp với thuốc chẹn beta cho những bệnh nhân tăng huyết áp và đau thắt ngực, không có tác dụng không mong muốn nào lên các thông số điện tâm đồ được ghi nhận.

### **Valsartan**

Valsartan là một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II đặc hiệu đường uống tác động mạnh. Tác động đặc hiệu trên thụ thể  $AT_1$ , chịu trách nhiệm cho các hoạt tính angiotensin II đã biết. Nồng độ angiotensin II trong huyết tương tăng sau khi thụ thể  $AT_1$  bị chẹn bởi valsartan có thể kích thích thụ thể  $AT_2$  không bị chẹn, dường như làm mất cân bằng tác dụng của thụ thể  $AT_1$ . Valsartan không thể hiện bất kỳ tác động chủ vận từng phần nào ở thụ thể  $AT_1$  và có ái lực lớn hơn nhiều (khoảng 20.000 lần) với thụ thể  $AT_1$  so với thụ thể  $AT_2$ .

Valsartan không ức chế ACE, cũng được biết như kinase II, chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II và thoát giáng bradykinin. Do đó không có ảnh hưởng lên ACE hoặc không có tác dụng ức chế bradykinin hoặc chất P, các thuốc đối kháng angiotensin II dường như không liên quan đến ho. Trong các thử nghiệm lâm sàng khi valsartan được so sánh với một thuốc ức chế ACE, tỷ lệ ho khan là thấp hơn đáng kể ( $p < 0,05$ ) ở những bệnh nhân được điều trị với valsartan so với những bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế ACE (2,6% so với 7,9%, tương ứng). Trong một thử nghiệm lâm sàng của những bệnh nhân có tiền sử ho khan trong khi điều trị với thuốc ức chế ACE, 19,5% những đối tượng trong thử nghiệm sử dụng valsartan và 19,0% đối tượng sử dụng một thuốc lợi tiểu thiazid đã bị ho, so với 68,5% những đối tượng được điều trị với thuốc ức chế ACE ( $p < 0,05$ ). Valsartan không gắn kết hoặc khoá các thụ thể hormone khác hoặc các kênh calci đã được biết là quan trọng đối với sự điều hoà

tim mạch.

Sử dụng valsartan cho những bệnh nhân tăng huyết áp dẫn đến giảm huyết áp mà không ảnh hưởng đến nhịp tim.

Ở đa số bệnh nhân, sau khi sử dụng một liều đơn đường uống, khởi phát tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra trong vòng 2 giờ, và đỉnh giảm huyết áp đạt được trong vòng 4 – 6 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp duy trì hơn 24 giờ sau khi sử dụng. Khi sử dụng lặp lại, sự giảm tối đa huyết áp với bất kỳ liều nào thường đạt được trong vòng 2 – 4 tuần và được duy trì trong khi điều trị dài hạn. Dùng đột ngột valsartan không liên quan đến tình trạng tăng lại huyết áp hoặc các biến cố không mong muốn trên lâm sàng.

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

#### Tuyến tính

Amlodipin và valsartan thể hiện dược động học tuyến tính.

#### Amlodipin/valsartan

Sau khi sử dụng đường uống viên nén amlodipin và valsartan, nồng độ đỉnh huyết tương của valsartan và amlodipin đạt được trong 3 và 6 – 8 giờ tương ứng. Tỷ lệ và mức độ hấp thu của viên nén amlodipin và valsartan là tương đương với sinh khả dụng của valsartan và amlodipin khi được sử dụng dưới dạng các viên nén đơn thành phần.

#### Amlodipin

**Hấp thu:** Sau khi sử dụng đường uống các liều điều trị của amlodipin đơn độc, nồng độ đỉnh huyết tương của amlodipin đạt được trong 6 – 12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối được tính toán là từ 64% đến 80%. Sinh khả dụng của amlodipin không bị ảnh hưởng bởi sự tiêu hoá thức ăn.

**Phân bố:** Thể tích phân bố là khoảng 21 L/kg. Các nghiên cứu *in vitro* với amlodipin đã chứng minh rằng khoảng 97,5% thuốc trong tuần hoàn được gắn với protein huyết tương.

**Chuyển hoá:** Amlodipin được chuyển hoá mạnh (khoảng 90%) trong gan thành các chất chuyển hoá không có hoạt tính.

**Thải trừ:** Sự đào thải amlodipin khỏi huyết tương là động học hai pha, với thời gian bán thải cuối khoảng 30 đến 50 giờ. Nồng độ huyết tương ở giai đoạn ổn định đạt được sau khi sử dụng tiếp tục trong 7 – 8 ngày. 10% amlodipin và 60% các chất chuyển hoá của amlodipin được đào thải trong nước tiểu.

#### Valsartan

**Hấp thu:** Sau khi sử dụng đường uống valsartan đơn độc, nồng độ đỉnh trong huyết tương của valsartan đạt được trong vòng 2 – 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 23%. Thức ăn làm giảm sự phơi nhiễm (được đánh giá bởi AUC) của valsartan khoảng 40% và nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $C_{max}$ ) khoảng 50% mặc dù từ khoảng 8 giờ sau khi sử dụng nồng độ huyết tương của valsartan là tương tự giữa nhóm ăn và không ăn. Tuy nhiên, việc giảm AUC này không đi kèm với việc giảm đáng kể về mặt lâm sàng trong hiệu quả điều trị và do đó valsartan có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

**Phân bố:** Thể tích phân bố ở giai đoạn ổn định của valsartan sau khi sử dụng đường tĩnh mạch là khoảng 17 L, cho thấy valsartan không phân bố mạnh vào mô. Valsartan gắn mạnh với protein huyết thanh (94 – 97%), chủ yếu là albumin.

**Chuyển hoá:** Valsartan không bị chuyển đổi ở mức độ cao vì chỉ có khoảng 20% liều được phục hồi dưới dạng chất chuyển hóa. Một chất chuyển hoá hydroxy đã được phát hiện trong huyết tương ở nồng độ thấp (thấp hơn 10% AUC của valsartan). Chất chuyển hoá này không có hoạt tính dược lý.

**Thời trừ:** Valsartan thể hiện động học phân rã đa biến ( $t_{1/2\alpha} < 1$  giờ và  $t_{1/2\beta}$  khoảng 9 giờ). Valsartan được đào thải chủ yếu trong phân (khoảng 83% liều) và trong nước tiểu (khoảng 13% liều), chủ yếu ở dạng không đổi. Sau khi sử dụng đường tĩnh mạch, độ thanh thải huyết tương của valsartan là khoảng 2 L/giờ và độ thanh thải thận là 0,62 L/giờ (khoảng 30% tổng độ thanh thải). Thời gian bán thải của valsartan là 6 giờ.

**Dân số đặc biệt**

**Trẻ em (dưới 18 tuổi)**

Không có dữ liệu dược động học có sẵn ở trẻ em.

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

Thời gian đạt nồng độ đỉnh của amlodipin là tương tự ở bệnh nhân trẻ tuổi. Ở người cao tuổi, độ thanh thải của amlodipin có xu hướng giảm, do tăng diện tích dưới đường cong (AUC) và thời gian bán thải. AUC trung bình toàn thân của valsartan là cao hơn 70% ở người cao tuổi so với người trẻ tuổi, do đó cần thận trọng khi tăng liều.

**Suy thận**

Dược động học của amlodipin không bị ảnh hưởng đáng kể bởi suy thận. Như được dự đoán đối với một hợp chất trong đó độ thanh thải thận chỉ chiếm 30% tổng độ thanh thải trong huyết tương, không thấy mối tương quan giữa chức năng thận và phơi nhiễm toàn thân với valsartan.

**Suy gan**

Dữ liệu lâm sàng có sẵn là rất giới hạn về việc sử dụng amlodipin ở những bệnh nhân suy gan. Những bệnh nhân suy gan bị giảm độ thanh thải amlodipin dẫn đến tăng khoảng 40 - 60% AUC. Trung bình, sự phơi nhiễm (được đánh giá bởi giá trị AUC) ở những bệnh nhân bệnh gan mạn tính từ nhẹ đến trung bình là gấp đôi ở những người tình nguyện khoẻ mạnh (cùng độ tuổi, giới tính và cân nặng). Nên thận trọng ở những bệnh nhân bệnh gan.

**14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.

**15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

**Bảo quản:** Không quá 30°C. Tránh ẩm.

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn:** USP.

**16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

**ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED**

Kundaim Industrial Estate, Plot No. 203-213, Kundaim, Goa - 403 115, Ấn Độ.

