

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 05/7/2013

282/82
(22/5/12)

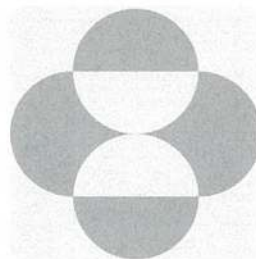
30 Tablets



COZAAR XQ™ 5/100 mg



COZAAR XQ™ 5/100 mg
(amlodipine & losartan potassium)



For Oral Use

30 Tablets

COZAAR XQ™ 5/100 mg
(amlodipine & losartan potassium)

XXXXXXXXXX

COZAAR XQ™ 5/100 mg
(amlodipine & losartan potassium)



30 Tablets

COZAAR XQ™ 5/100 mg
(amlodipine & losartan potassium)

**R THUỐC BÁN THEO ĐƠN
ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM**

Mỗi viên nén bao phim chứa 7,84 mg amlodipine camsylate (tương đương 5 mg amlodipine) và 100 mg losartan potassium.

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Bảo quản dưới 30°C, trong bao bì gốc. Tránh ẩm và ánh sáng.

Chỉ định, Chống chỉ định, Cách dùng và các thông tin khác: vui lòng xem tờ hướng dẫn sử dụng đính kèm.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

NSX, HD, Số lô SX: xem "Mfg. date", "Exp. date", "Lot No." trên bao bì.

Manufactured by/Sản xuất bởi:
Hanmi Pharma. Co., Ltd. (Paltan site)
893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon,
Hwaseong-si, Gyeonggi-do,
445-913, Korea

Packed by/Đóng gói bởi:
Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited,
54-68 Ferndell Street,
South Granville, NSW 2142, Australia

SĐK: xxxxxxxx

Each tablet contains 7.84 mg amlodipine camsylate (equivalent to 5 mg amlodipine) and 100 mg losartan potassium.

Store below 30°C.
Store in the original package.
Protect from moisture and light.

For Dosage and Administration, Contraindications, Precautions/Warnings, see accompanying circular.

DNNK: Công ty Cổ phần
Dược liệu TW 2,
24 Nguyễn Thị Nghĩa,
Quận 1, Tp. Hồ Chí Minh



LS SX/
Lot No.
HD/
Exp. Date
NSX/
Mfg. Date



Market Artwork to be added to "ARTWORK" layer

282/82

THUỐC BÁN THEO ĐƠN

MK0954F-VNM-2013-005762



THÔNG TIN SẢN PHẨM
COZAAR XQ[®], viên nén bao phim
(losartan kali/amlodipine camsylate, MSD)

NHÓM TRỊ LIỆU

Cozaar XQ[®] (losartan kali/amlodipine camsylate) là thuốc phối hợp của một chất đối kháng thụ thể angiotensin II (típ ATI) và một chất chẹn kênh calci.

THÀNH PHẦN

Hoạt chất

Cozaar XQ viên nén bao phim hình bầu dục màu trắng chứa 50,00 mg losartan kali và 7,84 mg amlodipine camsylate (tương đương 5 mg amlodipine).

Cozaar XQ viên nén bao phim hình bầu dục màu hồng sáng chứa 100,00 mg losartan kali và 7,84 mg amlodipine camsylate (tương đương 5 mg amlodipine).

Tá dược

Mỗi viên chứa các tá dược sau: hydroxytoluen butyl hoá, tinh bột natri glycolate, cellulose vi tinh thể, D-mannitol, povidon, crospovidon, magnesi stearate, hypromellose, hydroxypropylcellulose, titan oxid, và bột talc.

CHỈ ĐỊNH

Cozaar XQ (losartan kali/amlodipine camsylate) được chỉ định dùng điều trị cao huyết áp vô căn ở người lớn không kiểm soát tốt với đơn trị liệu bằng amlodipine hay losartan.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều khuyến cáo của Cozaar XQ là ngày một viên.

Cozaar XQ có thể dùng trong hoặc ngoài bữa ăn. Cozaar XQ nên được uống với nước.

Cozaar XQ có thể được dùng với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Losartan là thuốc có hiệu quả điều trị tăng huyết áp, liều mỗi ngày một lần 50 mg đến 100 mg, còn amlodipine có hiệu quả ở liều 5 mg đến 10 mg khi dùng đơn trị liệu. Liều tối đa được khuyến cáo của Cozaar XQ là 100 mg/5 mg.

Bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát tốt bằng losartan đơn độc hoặc amlodipine đơn độc có thể chuyển sang điều trị phối hợp bằng Cozaar XQ.

Cozaar XQ 50 mg/5 mg được dùng cho bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát tốt bằng losartan 50 mg hoặc amlodipine 5 mg đơn độc.

Cozaar XQ 100 mg/5 mg được dùng cho bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát tốt bằng losartan 100 mg hoặc Cozaar XQ 50 mg/5 mg.

Bệnh nhân đang dùng cả losartan cả amlodipine có thể chuyển sang Cozaar XQ (dạng phối hợp liều cố định chứa cùng liều của mỗi thuốc) cho tiện dụng.

Dùng cho bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ (độ thanh thải creatinin 20–50 ml/phút). Đối với bệnh nhân suy thận mức vừa đến nặng (độ thanh thải creatinin <20 ml/phút) hoặc bệnh nhân chạy thận nhân tạo, không khuyến cáo dùng Cozaar XQ.

Dùng cho bệnh nhân bị mất nước trong mạch

Đối với bệnh nhân bị mất nước trong mạch (như bệnh nhân dùng thuốc lợi niệu liều cao), nên dùng liều khởi đầu 25 mg losartan ngày 1 lần (xem mục Thận trọng). Vì không có liều 25 mg losartan trong thuốc Cozaar XQ, nên cần dùng liều này bằng loại losartan đơn trị liệu.

Dùng cho bệnh nhân suy gan

Trong những trường hợp cần dùng losartan liều thấp (25 mg ngày 1 lần) cho bệnh nhân có tiền sử suy gan, không khuyến cáo dùng Cozaar XQ.

Dùng cho người cao tuổi

Người cao tuổi có độ thanh thải giảm, nên việc điều trị amlodipine cần khởi đầu ở liều 2,5 mg mỗi ngày. Nhưng không có liều 2,5 mg amlodipine trong thuốc Cozaar XQ, nên cần dùng liều này bằng loại amlodipine đơn trị liệu.

Dùng cho người vì thành niên và trẻ em

Vì độ an toàn và hiệu lực của thuốc Cozaar XQ chưa xác định được ở trẻ em ≤ 18 tuổi, nên không khuyến cáo dùng Cozaar XQ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

1. Bệnh nhân đã biết có tiền sử nhạy cảm với các hoạt chất hoặc dihydropyridine
2. Phụ nữ mang thai hoặc có thể có thai hoặc bà mẹ cho con bú
3. Suy gan nặng
4. Hẹp van động mạch chủ nặng
5. Bệnh nhân bị sốc

THẬN TRỌNG

Cozaar XQ

Bệnh nhân bị giảm thể tích (ví dụ những người được điều trị bằng thuốc lợi tiểu)

Bệnh nhân có chế độ ăn hạn chế muối nghiêm ngặt

Bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng (tức là độ thanh thải creatinine < 20 ml/phút) hoặc bệnh nhân đang thẩm phân

Bệnh nhân bị tăng kali huyết

Tụt huyết áp

Những bệnh nhân bị giảm thể tích máu trong mạch (như bệnh nhân dùng liều cao thuốc lợi niệu) hoặc bị hẹp lỗ động mạch chủ nặng, có thể xảy ra tụt huyết áp triệu chứng. Giảm thể tích máu trong mạch cần được điều chỉnh trước khi dùng Cozaar XQ, hoặc cần dùng liều khởi đầu thấp (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG). Vì khởi đầu tác dụng dần dần, nên tụt huyết áp thường không xảy ra.

Suy gan

Dựa vào kết quả nghiên cứu dược động học, nồng độ losartan trong huyết tương tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân xơ gan, do đó, cần dùng liều losartan thấp hơn cho bệnh nhân suy gan (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Vì amlodipine bị chuyển hoá rất mạnh ở gan và nửa đời thải trừ khỏi huyết tương ($t_{1/2}$) là 56 giờ ở bệnh nhân bị suy gan, cần tăng hoặc giảm liều chậm khi dùng amlodipine cho bệnh nhân suy gan nặng.

Losartan

Quá mẫn: Phù mạch (xem TÁC DỤNG PHỤ).

Mất cân bằng dịch và điện giải

Mất cân bằng điện giải thường gặp ở bệnh nhân suy thận, có hoặc không kèm đái tháo đường và cần được quan tâm. Trong một nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2, có protein niệu, tỷ lệ tăng kali huyết ở nhóm điều trị losartan cao hơn nhóm placebo, tuy nhiên, ít bệnh nhân phải ngừng điều trị do tăng kali huyết (xem TÁC DỤNG PHỤ và *Các kết quả xét nghiệm*).

Suy thận

Do hậu quả của sự ức chế hệ renin-angiotensin, những thay đổi chức năng thận kể cả suy thận đã được báo cáo ở những cá nhân nhạy cảm; những thay đổi về chức năng thận này có thể phục hồi khi ngừng điều trị.

Những thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin có thể làm tăng urê huyết và creatinin trong huyết thanh ở các bệnh nhân hẹp động mạch hai bên thận hoặc hẹp động mạch thận của người còn một thận. Tác dụng tương tự cũng đã được báo cáo với losartan; những thay đổi này của chức năng thận có thể phục hồi khi ngừng điều trị.

Amlodipine

Tăng đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim

Đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim cấp có thể phát triển sau khi bắt đầu hoặc tăng liều amlodipine, đặc biệt là ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành tắc nghẽn nặng.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ MANG THAI

Khi dùng cho người có thai vào ba tháng thứ hai hoặc thứ ba của thai kỳ, những thuốc tác dụng trực tiếp trên hệ renin-angiotensin có thể gây ra cho thai đang phát triển bị tổn thương và thậm chí chết. Khi phát hiện có thai, cần ngừng dùng Cozaar XQ càng sớm càng tốt.

Mặc dù chưa có kinh nghiệm dùng Cozaar XQ cho phụ nữ có thai, nhưng những nghiên cứu losartan kali trên động vật chứng minh thai hoặc con mới sinh ra bị tổn thương hoặc bị chết, cơ chế được tin là do tác dụng dược lý trên hệ renin-angiotensin. Ở người, quá trình hình thành thận cho thai, tuy còn phụ thuộc vào sự phát triển của hệ renin-angiotensin, thường bắt đầu vào ba tháng thứ hai; do đó, nguy cơ cho thai tăng, nếu Cozaar XQ được dùng vào ba tháng thứ hai hoặc thứ ba của thai kỳ.

Còn chưa có những nghiên cứu thích hợp và được kiểm tra tốt của amlodipine ở phụ nữ mang thai.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Còn chưa biết losartan hoặc amlodipine có tiết được vào sữa mẹ không. Vì nhiều thuốc tiết được vào sữa mẹ và vì khả năng có thể gây tác hại cho trẻ bú mẹ, cần phải suy xét nên ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

SỬ DỤNG Ở TRẺ EM

Vì độ an toàn và hiệu lực của Cozaar XQ cho trẻ ≤ 18 tuổi chưa xác định được, nên không khuyến cáo dùng Cozaar XQ.

SỬ DỤNG Ở NGƯỜI LỚN TUỔI

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không thấy có liên quan về tuổi đến hiệu quả hoặc tính an toàn của losartan.

Vì độ thanh thải của amlodipine giảm ở người cao tuổi và kết quả là AUC tăng khoảng 40-60%, nên trị liệu amlodipine cần bắt đầu bằng liều mỗi ngày 2,5 mg. Do liều amlodipine 2,5 mg không có trong thuốc Cozaar XQ, nên cần dùng liều này bằng loại amlodipine đơn trị liệu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cozaar XQ

Chưa tiến hành nghiên cứu tương tác thuốc của Cozaar XQ và các thuốc khác, nhưng từng thuốc losartan và amlodipine đã được nghiên cứu như mô tả dưới đây.

Losartan

Không có tương tác thuốc-thuốc về dược động học có ý nghĩa lâm sàng được tìm thấy trong các nghiên cứu về tương tác với hydrochlorothiazide, digoxin, warfarin, cimetidine và phenobarbital. Rifampin là chất gây cảm ứng chuyển hóa thuốc, làm giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính. Ở người, hai chất ức chế 3A4 đã được nghiên cứu. Ketoconazole không ảnh hưởng đến sự chuyển đổi losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính sau khi tiêm tĩnh mạch losartan, và erythromycin không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng sau khi dùng losartan đường uống. Fluconazole là chất ức chế P450 2C9, làm giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính. Các hậu quả của việc sử dụng đồng thời losartan và các chất ức chế P450 2C9 chưa được xem xét. Các đối tượng không chuyển hóa losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính đã được chứng minh là có sự khiếm khuyết đặc hiệu, hiếm gặp về cytochrome P450 2C9. Những dữ liệu này cho thấy sự chuyển đổi losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu là qua trung gian P450 2C9 và không phải P450 3A4.

Cũng như các thuốc khác phong bế angiotensin II, dùng đồng thời các thuốc lợi niệu giữ kali (như spironolacton, triamteren, amilorid), các thuốc bổ sung kali, hoặc các chất thay thế muối có chứa kali có thể làm tăng kali trong huyết thanh.

Cũng như các thuốc khác có ảnh hưởng đến sự thải trừ natri, sự thải trừ lithi có thể giảm. Do đó, hàm lượng lithi trong huyết thanh cần theo dõi cẩn thận nếu các muối lithi cùng dùng phối hợp với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) kể cả các thuốc ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2) chọn lọc, có thể làm giảm tác dụng của các thuốc lợi niệu và các thuốc chống tăng huyết áp khác. Do đó, tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc các thuốc ức chế ACE có thể giảm bởi các NSAID kể cả các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc.

Ở một số bệnh nhân có chức năng thận suy giảm (như bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân có thể tích máu giảm, kể cả bệnh nhân dùng thuốc lợi niệu), nếu được điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid, kể cả thuốc ức chế cyclooxygenase-2 chọn lọc có thể bị tổn hại thêm chức năng thận, kể cả có thể gây suy thận cấp. Các tác dụng này thường phục hồi. Do đó, sự phối hợp cần rất thận trọng ở bệnh nhân có chức năng thận suy giảm.

Amlodipine

Các kết quả in vitro

Các kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy amlodipine không có tác dụng trên sự liên kết với protein huyết tương người của digoxin, phenytoin, warfarin, và indomethacin.

Cimetidin

Dùng amlodipine cùng với cimetidin không ảnh hưởng đến dược động học của amlodipine.

Nước bưởi ép

Dùng phối hợp 240 ml nước bưởi ép với một liều uống duy nhất của amlodipine 10 mg cho 20 người tình nguyện khỏe mạnh, không thấy có tác dụng có ý nghĩa trên dược động học của amlodipine.

Thuốc chống acid magnesi và nhôm hydroxyd

Dùng phối hợp thuốc chống acid như magnesi và nhôm hydroxyd với một liều duy nhất của amlodipine không có tác dụng có ý nghĩa trên được động học của amlodipine.

Sildenafil

Một liều duy nhất 100 mg sildenafil cho người bị tăng huyết áp vô căn không có tác dụng trên các thông số được động học của amlodipine. Khi amlodipine và sildenafil dùng phối hợp, mỗi thuốc có tác dụng hạ huyết áp riêng độc lập với nhau.

Atorvastatin

Dùng phối hợp nhiều liều 10 mg amlodipine với 80 mg atorvastatin không làm thay đổi có ý nghĩa cân bằng động học của các thông số được động học của atorvastatin.

Simvastatin

Sử dụng kết hợp nhiều liều amlodipine 10 mg với simvastatin 80 mg dẫn đến tăng 77% về mức tiếp xúc với simvastatin so với khi dùng simvastatin đơn độc. Giới hạn liều simvastatin ở bệnh nhân đang dùng amlodipine đến 20 mg/ngày.

Digoxin

Dùng phối hợp amlodipine với digoxin không làm thay đổi nồng độ digoxin trong huyết thanh, cũng không làm thay đổi độ thanh thải thận của digoxin ở người tình nguyện bình thường.

Ethanol (Cồn)

Dùng liều duy nhất hoặc nhiều liều 10 mg của amlodipine không có tác dụng có ý nghĩa trên được động học của ethanol.

Warfarin

Dùng phối hợp amlodipine với warfarin không làm thay đổi thời gian đáp ứng prothrombin của warfarin.

Tương tác thuốc với các thông số xét nghiệm

Chưa biết.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa tiến hành nghiên cứu nào của COZAAR XQ về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, một số tác dụng ngoại ý của COZAAR XQ đã được báo cáo có thể ảnh hưởng đến đến khả năng của người bệnh trong việc lái xe và vận hành máy móc. Đáp ứng của từng cá nhân với COZAAR XQ là khác nhau (Xem phần TÁC DỤNG PHỤ).

TÁC DỤNG PHỤ

Cozaar XQ

Độ an toàn của Cozaar XQ đã được đánh giá ở 325 bệnh nhân bằng trị liệu phối hợp losartan/amlodipine camsylate trong số 646 bệnh nhân bị tăng huyết áp vô căn trong ba thử nghiệm lâm sàng (các nghiên cứu số 201, 301 và 302) trong 8 tuần. Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo gồm:

Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Rối loạn hệ thần kinh: Choáng váng, Nhức đầu.

ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rối loạn hệ thần kinh: Buồn ngủ.

Rối loạn chung và khu trú: Suy nhược, Khó chịu ở ngực, Đau ngực, Chóng no, Phù ngoại biên, Phù ấn lõm.

Rối loạn tiêu hoá: Bụng khó chịu, Khó tiêu, Buồn nôn, Viêm thực quản trào ngược.

Rối loạn da và mô dưới da: Ngứa (toàn thân), Mấy da (toàn thân).

Rối loạn tim: Đánh trống ngực.

Rối loạn mạch: Đò bùng, Hạ huyết áp tư thế đứng.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Khó thở.

Rối loạn cơ quan cảm giác: Chóng mặt.

Rối loạn thận và tiết niệu: Đái rắt.

Thông tin bổ sung đối với các hoạt chất

Các phản ứng bất lợi sau đã được báo cáo với các thành phần của COZAAR XQ:

Losartan

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong những điều kiện rất khác nhau, nên tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể so sánh trực tiếp trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh được tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong thực tế.

Losartan nói chung dung nạp tốt trong các thử nghiệm lâm sàng chữa cao huyết áp có kiểm tra, tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua, và không cần phải ngừng thuốc. Tỷ lệ chung tác dụng phụ của losartan tương đương với placebo.

Trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra khi điều trị tăng huyết áp vô căn, choáng váng là tác dụng phụ duy nhất xảy ra với thuốc có tỷ lệ lớn hơn placebo ở hơn 1% bệnh nhân dùng losartan. Ngoài ra, tác dụng hạ huyết áp tư thế đứng có liên quan đến liều xảy ra ở dưới 1% bệnh nhân. Ban da rất hiếm xảy ra, thậm chí trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ ban da còn ít hơn placebo.

Trong những thử nghiệm lâm sàng mù đôi có kiểm tra để điều trị tăng huyết áp vô căn, các phản ứng bất lợi sau đã được báo cáo ở nhóm losartan xảy ra $\geq 1\%$ bệnh nhân, bất kể là có liên quan đến thuốc không:

	Losartan (n=2085)	Placebo (n=535)
<i>Toàn thân</i>		
Đau bụng	1.7	1.7
Suy nhược/Mệt mỏi	3.8	3.9
Đau ngực	1.1	2.6
Phù/Sưng	1.7	1.9
<i>Hệ tim mạch</i>		
Đánh trống ngực	1.0	0.4
Nhịp tim nhanh	1.0	1.7
<i>Hệ tiêu hoá</i>		
Tiêu chảy	1.9	1.9

Khó tiêu	1.1	1.5
Buồn nôn	1.8	2.8
<i>Hệ xương-cơ</i>		
Đau lưng	1.6	1.1
Cơ rút cơ	1.0	1.1
<i>Hệ thần kinh/Tâm thần</i>		
Choáng váng	4.1	2.4
Nhức đầu	14.1	17.2
Mất ngủ	1.1	0.7
<i>Hệ hô hấp</i>		
Ho	3.1	2.6
Sung huyết mũi	1.3	1.1
Viêm họng	1.5	2.6
Rối loạn xoang	1.0	1.3
Nhiễm khuẩn đường hô hấp	6.5	5.6

Losartan nói chung dung nạp tốt trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra ở các bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái. Các tác dụng phụ có liên quan đến thuốc thường gặp nhất là: choáng váng, suy nhược/mệt mỏi và chóng mặt.

Cũng trong nghiên cứu trên, các bệnh nhân chưa hề bị đái tháo đường có tỷ lệ mắc đái tháo đường mới do dùng losartan thấp hơn so với atenolol (theo thứ tự là 242 so với 320 với $p < 0,001$). Vì không có nhóm placebo trong nghiên cứu, nên không biết đây là do tác dụng có lợi của losartan hoặc do tai biến của atenolol.

Losartan nói chung dung nạp tốt trong một thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 kèm protein niệu. Tác dụng phụ có liên quan đến thuốc thường gặp nhất là suy nhược/mệt mỏi, choáng váng, tụt huyết áp và tăng kali huyết (xem THẬN TRỌNG, *Tụt huyết áp và Mất cân bằng dịch và điện giải*).

Các phản ứng bất lợi thêm sau đây đã được báo cáo sau quá trình tiếp thị:

Mẫn cảm: các phản ứng phản vệ, phù mạch kê cả sưng thanh quản và thanh môn gây ra tắc đường hô hấp và/hoặc sưng mặt, môi, họng và/hoặc lưỡi đã được báo cáo tuy hiếm ở bệnh nhân dùng losartan; một số trong các bệnh nhân này đã bị phù mạch từ trước do các thuốc khác kê cả thuốc ức chế ACE. Viêm mạch kê cả ban xuất huyết Henoch-Schoenlein cũng đã có báo cáo tuy hiếm.

Tiêu hoá: Viêm gan (hiếm gặp), chức năng gan bất thường, nôn.

Rối loạn chung và khu trú: Người khó chịu.

Huyết học: Thiếu máu, giảm tiểu cầu (hiếm gặp).

Hệ xương-cơ: Đau cơ, đau khớp.

Hệ thần kinh/tâm thần: Đau nửa đầu, loạn vị giác.

Hệ sinh sản và rối loạn ở ngực: Rối loạn cương/bất lực.

Hô hấp: Ho.

Dạ: Mày đay, ngứa, ban da, tăng nhạy với ánh sáng.

Amlodipine besylat

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong những điều kiện rất khác nhau, nên tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể so sánh trực tiếp trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh được tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong thực tế.

Amlodipine besylat đã được đánh giá về tính an toàn ở trên 11.000 bệnh nhân trong các thử nghiệm trên toàn thế giới. Nói chung, điều trị bằng amlodipine besylat dung nạp tốt ở liều hàng ngày đến 10 mg. Phản ứng bất lợi nhiều nhất trong điều trị amlodipine besylat chỉ ở mức độ nhẹ hoặc vừa phải. Trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra so sánh trực tiếp amlodipine besylat (N=1730) ở liều đến 10 mg với placebo (N=1250), cần phải ngừng điều trị amlodipine besylat do tai biến chỉ khoảng 1,5% bệnh nhân và không khác nhau có ý nghĩa so với placebo (khoảng 1%). Tác dụng phụ thường gặp nhất là nhức đầu và phù. Tỷ lệ (%) tác dụng phụ xảy ra tùy theo liều dùng là như sau:

Phản ứng bất lợi	2.5 mg	5.0 mg	10.0 mg	Placebo
	N=275	N=296	N=268	N=320
Phù	1.8	3.0	10.8	0.6
Choáng váng	1.1	3.4	3.4	1.5
Đỏ bừng	0.7	1.4	2.6	0.0
Đánh trống ngực	0.7	1.4	4.5	0.6

Các phản ứng bất lợi khác không liên quan rõ ràng đến liều dùng, nhưng đã được báo cáo với tỷ lệ lớn hơn 1% trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra bằng placebo như sau:

Nghiên cứu có kiểm tra với placebo		
	Amlodipine besylat (%)	Placebo (%)
	(N=1730)	(N=1250)
Nhức đầu	7.3	7.8
Mệt mỏi	4.5	2.8
Buồn nôn	2.9	1.9
Đau bụng	1.6	0.3
Ngủ gà	1.4	0.6

Nhiều phản ứng bất lợi có liên quan đến thuốc và liều, có tỷ lệ tai biến ở nữ lớn hơn ở nam khi điều trị bằng amlodipine besylat được chỉ trong bảng sau:

Phản ứng bất lợi	<i>Amlodipine besylat</i>		<i>Placebo</i>	
	<i>Nam (%)</i>	<i>Nữ (%)</i>	<i>Nam (%)</i>	<i>Nữ (%)</i>
	<i>(N=1218)</i>	<i>(N=512)</i>	<i>(N=914)</i>	<i>(N=336)</i>
Phù	5.6	14.6	1.4	5.1
Đỏ bừng	1.5	4.5	0.3	0.9
Trống ngực	1.4	3.3	0.9	0.9
Ngủ gà	1.3	1.6	0.8	0.3

Các phản ứng bất lợi sau đây xảy ra dưới 1% nhưng >0,1% bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra placebo hoặc cả trong thử nghiệm mở hoặc trải qua tiếp thị, trong đó, mối tương quan nhân quả chưa chắc chắn. Chúng được liệt kê để cảnh báo thầy thuốc biết là có thể có liên quan:

Hệ tim mạch: loạn nhịp tim (kể cả nhịp nhanh thất và rung nhĩ), nhịp tim chậm, đau ngực, tụt huyết áp, thiếu máu ngoại biên, ngất, nhịp tim nhanh, choáng vág tư thế, tụt huyết áp tư thế, viêm mạch.

Hệ thần kinh trung ương và ngoại biên: giảm cảm giác, bệnh thần kinh ngoại biên, loạn cảm giác, run, chóng mặt.

Hệ tiêu hoá: chán ăn, táo bón, khó tiêu¹, loạn ngôn ngữ, ỉa chảy, chướng bụng, viêm tụy, nôn, tăng sản lợi.

Toàn thân: phản ứng dị ứng, suy nhược¹, đau lưng, nóng bừng, người khó chịu, đau, rét run, tăng cân, giảm cân.

Hệ xương cơ: đau khớp, hư khớp, cơ rút cơ¹, đau cơ.

Tâm thần: rối loạn tình dục (nam¹ và nữ), mất ngủ, căng thẳng thần kinh, trầm cảm, mơ bất thường, lo âu, mất nhân cách.

Hệ hô hấp: khó thở¹, chảy máu mũi.

Da và các phần phụ: phù mạch, ban đỏ đa dạng, ngứa¹, ban da, ban đỏ, ban dát sần.

Giác quan: rối loạn thị giác, viêm kết mạc, song thị, đau mắt, ù tai.

Hệ tiết niệu: đái nhiều lần, rối loạn tiểu tiện, tiểu tiện đêm nhiều lần.

Hệ thần kinh tự động: khô miệng, mồ hôi nhiều.

Chuyển hoá và dinh dưỡng: tăng glucose huyết, khát.

Hệ tạo máu: giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu.

¹ Những phản ứng bất lợi này xảy ra dưới 1% trong các thử nghiệm có kiểm tra với placebo, còn tỷ lệ phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu dùng thuốc nhiều liều là giữa 1% và 2%.

Những phản ứng bất lợi sau đây xảy ra ở <0,1% bệnh nhân: suy tim, mạch bất thường, ngoại tâm thu, màu da thay đổi, mày đay, khô da, rụng tóc, viêm da, cơ yếu, giập cơ, vận động mắt điều hoà, tăng trương lực, đau nửa đầu, da lạnh và ẩm ướt, lạnh cảm, vật vã, lú lẫn, viêm dạ dày, thèm ăn tăng, phân nhão nhọt, ho, viêm mũi, tiểu tiện khó, tiểu tiện nhiều, loạn khứu giác, loạn vị giác, điều tiết thị giác bất thường, và khô mắt.

Các phản ứng khác xảy ra không thường xuyên và không thể phân biệt do dùng thuốc hoặc do diễn tiến của bệnh như nhồi máu cơ tim và đau thắt ngực.

Các phản ứng bất lợi khác sau đây đã được báo cáo trong kinh nghiệm hậu mãi:

Vì các phản ứng bất lợi này được báo cáo do người dân tự phát hiện có mức độ không chắc chắn, nên không thể đánh giá tin cậy về tần số hoặc mối tương quan nhân quả khi phơi nhiễm với thuốc.

Các phản ứng bất lợi qua quá trình tiếp thị sau đây được báo cáo không thường xuyên và mối tương quan nhân quả không chắc chắn: chứng to vù ở đàn ông. Vàng da và enzym gan tăng (hầu hết kèm với ứ mật hoặc viêm gan), trong một số trường hợp nặng cần phải nằm viện đã được báo cáo là do dùng amlodipine besylat.

Chưa ghi nhận những báo cáo tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, suy tim sung huyết còn bù tốt, bệnh động mạch vành, bệnh mạch ngoại biên, đái tháo đường, và rối loạn lipid huyết có dùng amlodipine besylat.

Các kết quả xét nghiệm

Cozaar XQ

Nhịp tim chậm đã thấy ở một số bệnh nhân sau 8 tuần dùng losartan/amlodipine, nhưng thay đổi nhịp tim không có ý nghĩa lâm sàng.

Tăng creatinin huyết và tăng enzym gan đã được báo cáo ở một số bệnh nhân, nhưng không cần xét nghiệm theo dõi đặc biệt.

Losartan

Trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra điều trị tăng huyết áp vô căn, những thay đổi lâm sàng quan trọng về các thông số xét nghiệm chuẩn rất hiếm gặp khi dùng Cozaar XQ. Tăng kali huyết (kali trong huyết thanh $>5,5$ mEq/L) xảy ra ở 1,5% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng chữa tăng huyết áp. Trong một nghiên cứu lâm sàng được tiến hành ở 2 bệnh nhân đái tháo đường có kèm protein niệu, 9,9% bệnh nhân được điều trị bằng Cozaar XQ và 3,4% bệnh nhân điều trị bằng placebo phát triển tăng kali huyết (xem THẬN TRỌNG, *Tụt huyết áp và Mất cân bằng dịch và điện giải*). Tăng ALT xảy ra hiếm và thường được giải quyết bằng ngừng thuốc.

Amlodipine

Điều trị amlodipine không thấy xảy ra những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng các thông số xét nghiệm thường quy. Không có những thay đổi có liên quan đến lâm sàng được ghi nhận về kali huyết thanh, glucose huyết thanh, triglycerid tổng số, cholesterol tổng số, HDL-cholesterol, acid uric, nitrogen urê huyết, hoặc creatinin.

BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NẾU GẶP BẤT KỲ TRIỆU CHỨNG NÀO KỂ TRÊN HOẶC CÁC BẤT THƯỜNG KHÁC.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Cozaar XQ

Cozaar XQ có hiệu quả trong việc làm hạ huyết áp. Cả losartan và amlodipine đều làm hạ huyết áp do làm giảm sức cản ngoại biên. Sự phong bế dòng calci vào và sự giảm angiotensin II, giảm co thắt mạch là những cơ chế cơ bản.

Losartan

Losartan ức chế huyết áp tâm thu và tâm trương do angiotensin II. ở đỉnh điểm, 100 mg losartan kali ức chế khoảng 85% các đáp ứng này; 24 giờ sau khi dùng liều duy nhất hoặc nhiều liều, sự ức chế khoảng 26-39%.

Sau khi dùng losartan, sự loại bỏ hồi tác âm của angiotensin II trên sự tiết renin làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương. Tăng hoạt tính renin trong huyết tương dẫn đến tăng angiotensin trong huyết tương. Trong khi điều trị lâu dài (6 tuần) cho bệnh nhân tăng huyết áp bằng losartan liều 100 mg/ngày, thấy angiotensin II trong huyết tương tăng khoảng 2-3 lần vào thời gian thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương. Ở một số bệnh nhân, còn tăng lớn hơn, đặc biệt là trong thời gian điều trị ngắn (2 tuần). Tuy nhiên, tác dụng chống tăng huyết áp và ức chế nồng độ aldosteron trong huyết tương đã thấy vào 2 và 6 tuần, lúc

thụ thể angiotensin II bị phong bế có hiệu quả. Sau khi ngừng losartan, hoạt tính renin trong huyết tương và nồng độ angiotensin II trở về mức chưa điều trị trong vòng 3 ngày.

Vì losartan là thuốc đối kháng đặc hiệu thụ thể angiotensin II tip AT1, thuốc không ức chế ACE (kininase II), là enzym gây thoái biến bradykinin. Trong một nghiên cứu so sánh tác dụng của liều losartan 20 mg và 100 mg với một thuốc ức chế ACE trên đáp ứng với angiotensin I, angiotensin II và bradykinin, thấy losartan phong bế đáp ứng của angiotensin I và angiotensin II mà không ảnh hưởng đến đáp ứng của bradykinin. Kết quả này phù hợp với cơ chế tác dụng đặc hiệu của losartan. Ngược lại, thuốc ức chế ACE phong bế đáp ứng của angiotensin I và tăng cường đáp ứng của bradykinin mà không làm thay đổi đáp ứng của angiotensin II. Đó là sự khác biệt về dược lực học giữa losartan và các thuốc ức chế ACE.

Nồng độ losartan và chất chuyển hoá còn hoạt tính của nó trong huyết tương và tác dụng chống tăng huyết áp của losartan tăng khi tăng liều. Vì losartan và chất chuyển hoá còn hoạt tính của nó đều là những chất đối kháng thụ thể angiotensin II, nên cả hai đều đóng góp vào tác dụng chống tăng huyết áp.

Trong một nghiên cứu ở nam giới bình thường, dùng liều một lần 100 mg losartan kali trong chế độ ăn muối cao và muối thấp, không làm thay đổi tốc độ lọc cầu thận và lưu lượng hoặc phân suất lọc huyết tương qua thận. Losartan có tác dụng lợi natri niệu, tác dụng này mạnh hơn khi ăn chế độ ăn ít muối và không có liên quan đến ức chế tái hấp thu natri ở ống lượn gần. Losartan cũng gây tăng thoáng qua sự thải trừ acid uric niệu.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp không bị đái tháo đường nhưng lại bị protein niệu (≥ 2 g/24 giờ) được điều trị trong 8 tuần, dùng losartan kali 50 mg điều chỉnh đến 100 mg làm giảm có ý nghĩa protein niệu khoảng 42%. Sự thải trừ albumin và IgG cũng giảm có ý nghĩa. Ở những bệnh nhân này, losartan vẫn duy trì được tốc độ lọc cầu thận và làm giảm phân suất lọc.

Ở phụ nữ tăng huyết áp sau khi đã mãn kinh được điều trị bằng losartan kali 50 mg trong 4 tuần không thấy có tác dụng trên hàm lượng prostaglandin trong thận hoặc toàn thân.

Losartan không có tác dụng trên phản xạ tự động và không có tác dụng duy trì được norepinephrin trong huyết tương.

Losartan kali dùng ở liều cao đến 150 mg ngày một lần, không gây những thay đổi quan trọng về lâm sàng như triglycerid lúc đói, cholesterol tổng số hoặc HDL-cholesterol ở bệnh nhân bị tăng huyết áp. Những liều losartan như vậy không có tác dụng trên hàm lượng glucose huyết lúc đói.

Nói chung, losartan làm giảm acid uric trong huyết thanh (thường $<0,4$ mg/dL) và vẫn duy trì khi điều trị lâu dài. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra ở bệnh nhân bị tăng huyết áp, không có bệnh nhân nào phải ngừng thuốc là do tăng creatinin hoặc kali trong huyết thanh.

Trong một nghiên cứu thiết kế song song 12 tuần ở bệnh nhân suy thất trái (độ II-IV theo phân loại chức năng của Hội tim New York), hầu hết các bệnh nhân đã từng dùng thuốc lợi niệu và/hoặc digitalis, nay dùng losartan kali ngày một lần các liều 2,5; 10; 25 và 50 mg so sánh với placebo. Các liều 25 mg và 50 mg làm tăng tác dụng huyết động lực và thần kinh thể dịch; các tác dụng này duy trì trong suốt thời gian nghiên cứu. Đáp ứng huyết động lực được đặc trưng bằng làm tăng chỉ số tim và làm giảm về: áp suất nơm mao mạch phổi, sức cản mạch toàn thân, huyết áp toàn thân trung bình và nhịp tim. Tụt huyết áp xảy ra có liên quan đến liều ở các bệnh nhân suy tim. Tác dụng thần kinh thể dịch được đặc trưng bằng giảm hàm lượng aldosteron và norepinephrin trong tuần hoàn.

Amlodipine

Huyết động lực học: Sau khi dùng liều điều trị cho bệnh nhân bị tăng huyết áp, amlodipine gây giãn mạch dẫn đến giảm huyết áp tư thế nằm ngửa và tư thế đứng. Huyết áp giảm này không kèm với sự thay đổi có ý nghĩa về nhịp tim hoặc nồng độ catecholamin trong huyết tương khi dùng lâu dài. Mặc dù tiêm tĩnh mạch cấp amlodipine làm giảm huyết áp động mạch và làm tăng nhịp tim trong các nghiên cứu huyết động lực của bệnh nhân bị thiếu máu cơ tim mạn tính ổn định. Amlodipine dùng uống lâu dài trong các thử nghiệm lâm sàng không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về nhịp tim hoặc huyết áp ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim có huyết áp bình thường. Với cách uống thuốc ngày một lần kéo dài nhiều ngày, hiệu quả

chống tăng huyết áp vẫn duy trì ít nhất 24 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương có liên quan với tác dụng ở bệnh nhân cả trẻ cả người cao tuổi. Biên độ huyết áp giảm do amlodipine cũng có liên quan với mức tăng huyết áp trước điều trị; ví dụ, những người tăng huyết áp mức vừa (huyết áp tâm trương 105-114 mmHg) có đáp ứng lớn hơn khoảng 50% so với bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ (huyết áp tâm trương 90-104 mmHg). Những người huyết áp bình thường không có thay đổi huyết áp có ý nghĩa lâm sàng (+1 đến -2 mmHg).

Ở những người tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, những liều điều trị amlodipine làm giảm sức cản mạch thận và làm tăng tốc độ lọc cầu thận và lưu lượng huyết tương có hiệu quả qua thận mà không thay đổi phân suất lọc hoặc protein niệu.

Cũng như với các thuốc chẹn kênh calci khác, các trị số huyết động lực học của chức năng tim lúc nghỉ và khi gắng sức (hoặc đặt máy tạo nhịp tim) ở bệnh nhân có chức năng thất bình thường dùng amlodipine làm tăng ít chỉ số tim mà không ảnh hưởng có ý nghĩa đến dP/dt, hoặc trên huyết áp hoặc thể tích cuối tâm trương thất trái. Trong những nghiên cứu huyết động lực học, amlodipine không có tác dụng giảm co bóp khi dùng trong phạm vi liều điều trị cho động vật nguyên vẹn và người, thậm chí khi dùng cùng với thuốc chẹn beta cho người. Tuy nhiên, những kết quả tương tự cũng thấy ở bệnh nhân suy tim còn bình thường hoặc suy tim còn bù tốt với các thuốc có tác dụng giảm co bóp tim có ý nghĩa.

Tác dụng trên điện sinh lý học: Amlodipine không làm thay đổi chức năng nút xoang nhĩ hoặc dẫn truyền nhĩ thất ở động vật nguyên vẹn hoặc người. Ở các bệnh nhân thiếu máu cơ tim mạn tính ổn định, tiền tim mạch 10 mg không làm thay đổi có ý nghĩa dẫn truyền A-H (từ tâm nhĩ đến bó His) và H-V (từ bó His đến tâm thất) và thời gian phục hồi nút xoang sau khi cấy máy tạo nhịp. Những kết quả tương tự cũng thu được ở bệnh nhân dùng amlodipine và thuốc chẹn beta đồng thời. Trong những nghiên cứu lâm sàng dùng amlodipine phối hợp với thuốc chẹn beta cho bệnh nhân hoặc tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực, không thấy có tai biến trên các thông số điện tim đồ. Trong những thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân chỉ bị đau thắt ngực, amlodipine không làm thay đổi các khoảng trên điện tim đồ hoặc gây block nhĩ thất mức độ cao hơn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Trong các nghiên cứu để đánh giá về dược động học của sản phẩm kết hợp, các nghiên cứu đơn trị liệu trên chuột và chó cho thấy không có sự khác biệt đáng kể nào về các chỉ số dược động học của amlodipine và các chất chuyển hóa hoặc của losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính EXP3174, khi dùng amlodipine camsylate và losartan riêng biệt hay dùng thuốc kết hợp. Không thấy có sự ảnh hưởng nào về dược động học khi dùng sản phẩm kết hợp amlodipine camsylate và losartan ở chuột và chó. Một nghiên cứu trên những đối tượng là người khỏe mạnh cũng xác nhận là không có sự tương tác giữa amlodipine camsylate và losartan.

Hấp thu

Losartan

Sau khi uống, losartan hấp thu tốt và bị chuyển hoá bước đầu ở gan, tạo thành một chất chuyển hoá acid carboxylic còn hoạt tính và các chất chuyển hoá khác không còn hoạt tính. Sinh khả dụng toàn thân của viên losartan khoảng 33%. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan và chất chuyển hoá còn hoạt tính theo thứ tự là 1 giờ và 3-4 giờ. Không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng về nồng độ của losartan trong huyết tương khi thuốc được dùng cùng với bữa ăn chuẩn.

Amlodipine

Sau khi uống amlodipine liều điều trị, sự hấp thu gây ra nồng độ đỉnh trong huyết tương giữa 6 và 12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối là 64-90%. Sinh khả dụng của amlodipine không thay đổi khi có thức ăn.

Phân bố

Losartan

Cả losartan cả chất chuyển hoá còn hoạt tính của nó liên kết với protein huyết tương $\geq 99\%$, chủ yếu là với albumin. Thể tích phân bố của losartan là 34 lít. Những nghiên cứu ở chuột cống trắng chỉ rằng losartan đi qua hàng rào máu-não rất kém, nếu không muốn nói là hoàn toàn không.

Amlodipine

Những nghiên cứu *ex vivo* chỉ rằng khoảng 93% thuốc trong tuần hoàn liên kết với protein huyết tương của bệnh nhân tăng huyết áp.

Chuyển hoá

Losartan

Khoảng 14% liều losartan uống hoặc tiêm tĩnh mạch chuyển thành chất chuyển hoá còn hoạt tính. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch losartan kali đánh dấu ^{14}C , hoạt tính phóng xạ trong huyết tương chủ yếu là của losartan và chất chuyển hoá còn hoạt tính của nó. Sự chuyển hoá ít của losartan thành chất chuyển hoá còn hoạt tính của nó chỉ thấy ở khoảng 1% số người được nghiên cứu.

Cùng với chất chuyển hoá còn hoạt tính, các chất chuyển hoá không còn hoạt tính cũng được tạo thành, gồm có 2 chất chuyển hoá chính do sự hydroxyl hoá của mạch bên butyl, và một chất chuyển hoá với lượng ít ở dạng N-2 tetrazol glucuronid.

Amlodipine

Amlodipine bị chuyển hoá rất mạnh (khoảng 90%) thành các chất chuyển hoá không còn hoạt tính qua chuyển hoá ở gan. Khoảng 10% chất mẹ và 60% các chất chuyển hoá thải trừ trong nước tiểu.

Thải trừ

Losartan

Độ thanh thải huyết tương của losartan và chất chuyển hoá còn hoạt tính của nó theo thứ tự vào khoảng 600 ml/phút và 50 ml/phút. Độ thanh thải thận của losartan và chất chuyển hoá còn hoạt tính của nó theo thứ tự vào khoảng 74 ml/phút và 26 ml/phút. Khi uống losartan, khoảng 4% liều dùng được thải trừ ở dạng không đổi trong nước tiểu, và khoảng 6% liều dùng được thải trừ trong nước tiểu dạng chất chuyển hoá còn hoạt tính. Dược động học của losartan và chất chuyển hoá còn hoạt tính của nó tỷ lệ thuận với liều uống của losartan kali đến liều 200 mg.

Sau khi uống, nồng độ trong huyết tương của losartan và chất chuyển hoá của nó giảm theo hàm số mũ với nửa đời thải trừ cuối cùng theo thứ tự khoảng 2 giờ và 6-9 giờ. Trong khi dùng ngày một lần liều 100 mg, cả losartan cả chất chuyển hoá còn hoạt tính của nó đều không tích lũy có ý nghĩa trong huyết tương.

Losartan và chất chuyển hoá của nó đều bị thải trừ cả qua mật và qua nước tiểu. Sau khi uống một liều losartan đánh dấu ^{14}C ở người, khoảng 35% hoạt tính phóng xạ thấy trong nước tiểu và 58% trong phân. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều losartan đánh dấu cho người, khoảng 43% hoạt tính phóng xạ thấy trong nước tiểu và 50% trong phân.

Amlodipine

Sự thải trừ khỏi huyết thanh theo hai pha với nửa đời thải trừ pha cuối khoảng 30-50 giờ. Nồng độ amlodipine trong huyết tương ở trạng thái cân bằng động học đạt được sau 7 đến 8 ngày khi dùng liên tục ngày một lần.

Đặc điểm bệnh nhân

Cozaar XQ

Cozaar XQ đã không được nghiên cứu trong một quần thể bệnh nhân đặc biệt nào, là do bản chất của losartan và amlodipine đã được biết rất rõ. Cần thận trọng khi dùng losartan cho người suy thận và suy gan và chống chỉ định cho phụ nữ nuôi con bú. Chưa tiến hành những nghiên cứu chính thức ở người cao tuổi và trẻ em. Đối với amlodipine, cần thận trọng ở người suy gan, và chống chỉ định ở người có bệnh tim mạch không ổn định và phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú.

Losartan

Nồng độ losartan và chất chuyển hoá còn hoạt tính của nó ở nam giới cao tuổi tăng huyết áp không khác với nam giới còn trẻ bị tăng huyết áp.

Nồng độ losartan trong huyết tương ở phụ nữ tăng huyết áp cao hơn 2 lần so với nam giới tăng huyết áp. Nồng độ chất chuyển hoá còn hoạt tính thì không khác nhau giữa nam và nữ. Sự khác nhau về dược động học này đã được đánh giá và thấy là không có ý nghĩa lâm sàng.

Sau khi uống ở bệnh nhân bị xơ gan do rượu mức độ nhẹ và vừa, nồng độ trong huyết tương của losartan và chất chuyển hoá của nó theo thứ tự lớn hơn gấp 5 lần và 1,7 lần so với người tình nguyện nam giới còn trẻ.

Nồng độ losartan trong huyết tương không thay đổi ở bệnh nhân có độ thanh thải thận trên 10 ml/phút. So với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, AUC của losartan lớn hơn khoảng 2 lần so với bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hoá còn hoạt tính không thay đổi ở bệnh nhân suy thận hoặc chạy thận nhân tạo. Cả losartan cả chất chuyển hoá của nó đều không bị loại bỏ khi chạy thận nhân tạo.

Amlodipine

Dược động học của amlodipine không bị ảnh hưởng có ý nghĩa khi suy thận. Do đó, bệnh nhân suy thận có thể dùng liều khởi đầu như bình thường.

Bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy gan có độ thanh thải amlodipine giảm, nên AUC tăng khoảng 40-60% và cần phải dùng liều khởi đầu thấp hơn. AUC tăng tương tự như vậy ở bệnh nhân suy tim mức độ vừa đến nặng.

62 bệnh nhân tăng huyết áp độ tuổi từ 6 đến 17 đã dùng liều amlodipine từ 1,25 đến 20 mg. Nếu tính quy ra cân nặng thì độ thanh thải và thể tích phân bố cũng có giá trị tương tự người lớn.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Hiệu quả hạ huyết áp của COZAAR XQ đã được chứng minh trong 3 nghiên cứu có đối chứng bao gồm 646 bệnh nhân bị tăng huyết áp vô căn. 325 người trong số này được điều trị bằng COZAAR XQ trong 8 tuần. Biểu hiện quả chính trong tất cả các nghiên cứu là sự thay đổi so với ban đầu về huyết áp tâm trương (DBP) ở tư thế ngồi tại điểm kết thúc. Các biến phụ là thay đổi về huyết áp tâm thu (SBP) ở tư thế ngồi và tỷ lệ người đáp ứng. Thay đổi về huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi có ý nghĩa lâm sàng lúc 8 tuần (tiêu chí đánh giá chính) đã được chứng minh với COZAAR XQ so với đơn trị liệu (losartan hoặc amlodipine) trong các nghiên cứu được thực hiện.

Trong một nghiên cứu mù đôi tìm hiểu liều, tổng cộng 320 bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình nhận được điều trị bằng 4 dạng phối hợp của amlodipine và losartan (5/50, 5/100, 10/50 và 10/100 mg) hoặc amlodipine đơn độc (5, 10 mg) hoặc losartan đơn độc (50, 100 mg). Tất cả các liều được bắt đầu ở liều ngẫu nhiên. Ở tuần thứ 8, các điều trị phối hợp COZAAR XQ 5/50 và 5/100 trội hơn có ý nghĩa thống kê so với các thành phần đơn trị liệu về mức giảm huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi và huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi.

Bảng 2. Hiệu quả của COZAAR XQ đối với huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi và huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi lúc 8 tuần

	Losartan 50 mg	Losartan 100 mg	Amlodipin 5 mg	Amlodipin 10 mg	COZAAR XQ 5/50 mg	COZAAR XQ 5/100 mg	COZAAR XQ 10/50 mg	COZAAR XQ 10/100 mg
Thay đổi về huyết áp tâm trương	-7,0±8,6 mmHg	-10,5±8,7 mmHg	-11,7±8,2 mmHg	-16,4±7,6 mmHg	-15,6±8,3 mmHg	-16,1±7,6 mmHg	-20,8±6,9 mmHg	-18,3±5,0 mmHg

ở tư thế ngồi (so với ban đầu)*								
Thay đổi về huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi (so với ban đầu)*	-7,0±13,7 mmHg	-16,0±16,3 mmHg	-15,5±13,9 mmHg	-23,6±12,1 mmHg	-25,7±15,9 mmHg	-24,0±14,7 mmHg	-28,7±13,9 mmHg	-25,9±13,3 mmHg

* non-placebo adjusted

Trong một nghiên cứu mù đôi, đối chứng với hoạt chất, tổng cộng 184 bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình không được kiểm soát đầy đủ khi dùng amlodipine 5 mg đã nhận được điều trị bằng COZAAR XQ 5/50 hoặc amlodipine 10 mg. Ở tuần thứ 8, COZAAR XQ 5/50 cho thấy hiệu quả làm giảm huyết áp tăng thêm tương tự với amlodipine 10 mg.

Bảng 3. Hiệu quả làm giảm huyết áp thêm của COZAAR XQ sau 8 tuần ở bệnh nhân không được kiểm soát bằng Amlodipine 5 mg

	Chuyển sang COZAAR XQ 5/50 mg	Chuẩn độ với Amlodipine 10 mg	Trị số trung bình (khoảng tin cậy CI 95%) Giá trị p
Thay đổi về huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi (so với ban đầu)	-8,9 mmHg	-9,4 mmHg	-0,52 (-2,52, 1,48) p=0,6095
Thay đổi về huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi (so với ban đầu)	-12,2 mmHg	-13,4 mmHg	-1,17 (-4,42, 2,08) p=0,4787
Tỷ lệ đáp ứng* (toàn bộ)	89,1%	87,9%	88,52% p=0,7960

* tỷ lệ bệnh nhân đạt được huyết áp mục tiêu (huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi < 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi < 90 mm Hg), hoặc thay đổi về huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi hơn 20 mmHg so với ban đầu hoặc thay đổi về huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi hơn 10 mmHg so với ban đầu

Trong một nghiên cứu mù đôi, đối chứng với hoạt chất, tổng cộng 142 bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình không được kiểm soát đầy đủ khi dùng losartan 100 mg được chuyển sang COZAAR XQ 5/100mg hoặc vẫn còn điều trị bằng losartan 100 mg. Ở tuần thứ 8, COZAAR XQ 5/100 mg cho thấy hiệu quả làm giảm huyết áp tăng thêm trội hơn so với losartan 100 mg.

Bảng 4. Hiệu quả làm giảm huyết áp thêm của COZAAR XQ sau 8 tuần ở bệnh nhân không được kiểm soát bằng Losartan 100 mg

	Chuyển sang COZAAR XQ 5/100 mg	Vẫn còn điều trị bằng Losartan 100 mg	Trị số trung bình (khoảng tin cậy CI 95%) Giá trị p
Thay đổi về huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi (so với ban đầu)	-11,7mmHg	-3,2 mmHg	8,52 (6,03, 11,01) p<0,0001

Thay đổi về huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi (so với ban đầu)	-13,4 mmHg	-3,4 mmHg	9,98 (6,05, 13,90) $p<0,0001$
Tỷ lệ đáp ứng* (toàn bộ)	90,0%	66,7%	78,2% $p=0,0008$

* tỷ lệ bệnh nhân đạt được huyết áp mục tiêu (huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi < 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi < 90 mm Hg), hoặc thay đổi về huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi hơn 20 mmHg so với ban đầu hoặc thay đổi về huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi hơn 10 mmHg so với ban đầu

QUÁ LIỀU

Cozaar XQ

Còn chưa có số liệu về quá liều của Cozaar XQ ở người. Quá liều của mỗi thành phần amlodipine và losartan được mô tả như sau:

Losartan

Số liệu hiện có về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện thường gặp nhất là tụt huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm có thể xảy ra do kích thích đối giao cảm (dây thần kinh phế vị). Nếu triệu chứng tụt huyết áp xảy ra, cần điều trị hỗ trợ.

Cả losartan và chất chuyển hoá còn hoạt tính đều không thể loại bỏ bằng cách thẩm tách lọc máu.

Amlodipine

Quá liều có thể gây giãn mạch ngoại biên quá mức dẫn đến tụt huyết áp mạnh và có thể dẫn đến nhịp tim nhanh phản xạ. Ở người, kinh nghiệm quá liều amlodipine còn hạn chế.

Liều uống duy nhất amlodipine maleat tương đương 40 mg amlodipine/kg và 100 mg amlodipine/kg gây ra chết theo thứ tự ở chuột nhất trắng và chuột cống trắng. Những liều uống duy nhất amlodipine maleat tương đương 4 mg/kg trở lên hoặc cao hơn ở chó (11 lần trở lên liều tối đa khuyến cáo cho người trên cơ sở liều tính theo mg/m^2) gây ra giãn mạch ngoại biên rất mạnh và tụt huyết áp.

Nếu xảy ra quá liều, theo dõi tích cực ngay tim và hô hấp. Thường xuyên đo huyết áp. Nếu xảy ra tụt huyết áp, cần hỗ trợ tim mạch kể cả nâng các chi lên cao và dùng dịch đúng cách. Nếu tụt huyết áp vẫn không đáp ứng với các biện pháp ôn hoà này, có thể dùng thuốc tăng huyết áp (như phenylephrin) nhưng cần chú ý đến thể tích tuần hoàn và hiệu suất tiết niệu. Vì amlodipine liên kết nhiều với protein, thẩm tích lọc máu đường như không có ích.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C (86°F). Bảo quản trong bao bì gốc. Tránh ẩm.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

COZAAR XQ 50 mg/5 mg, 100 mg/5 mg: Hộp 3 vỉ $\times$ 10 viên.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

Sản xuất bởi: Hanmi Pharm. Co., Ltd.

893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, 445-913, Korea (Hàn Quốc)

Đóng gói bởi: Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Limited

54-68 Ferndell Street, South Granville, N.S.W. 2142, Australia (Úc)



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

(SIA)