

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EXNORTAN® F.C. Tablets 5/80 mg



Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

TÊN SẢN PHẨM

Exnortan® F.C. Tablets 5/80 mg

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:


Thành phần hoạt chất: 5 mg amlodipin (dưới dạng amlodipin besilat) và 80 mg valsartan.

Thành phần tá dược: Natri croscarmellose, silic dioxyd thể keo, magnesi stearat, calci carbonat, cellulose vi tinh thể 101, cellulose vi tinh thể 301, oxyd sắt vàng, Sepifilm LP770 (bao gồm hypromellose, cellulose vi tinh thể, acid stearic, titan dioxyd)

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình tròn, có khắc chữ "  " trên một mặt và khắc số "001" trên mặt kia.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg được chỉ định ở người lớn có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi dùng đơn trị liệu amlodipin hoặc valsartan.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều dùng khuyến cáo của Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg là 1 viên/ngày.

Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg có thể được dùng ở bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi dùng một mình amlodipin 5 mg hoặc valsartan 80 mg.

Có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Khuyến cáo chuẩn độ liều của các thành phần (tức là amlodipin và valsartan) trên từng bệnh nhân trước khi chuyển sang dạng phối hợp liều cố định. Tùy theo tình trạng lâm sàng thích hợp thì có thể xem xét chuyển trực tiếp từ đơn trị liệu sang điều trị phối hợp với liều cố định.

Để thuận tiện, những bệnh nhân đang dùng valsartan và amlodipin có thể chuyển từ dạng viên nén/viên nang riêng rẽ sang Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg chứa cùng liều của các thành phần này.

Suy thận

Chưa có sẵn dữ liệu lâm sàng ở bệnh nhân suy thận nặng. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali và creatinin đối với suy thận trung bình.

Suy gan

Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng (xem phần Chống chỉ định).

Cần thận trọng khi dùng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg cho bệnh nhân suy gan hoặc rối loạn tắc nghẽn đường mật (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc). Ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình không ứ mật, liều khuyến cáo tối đa là 80 mg valsartan. Chưa thiết lập khuyến cáo về liều lượng amlodipin ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Khi chuyển bệnh nhân tăng huyết áp kèm suy gan đủ điều kiện (xem phần Chỉ định điều trị) sang amlodipin hoặc Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg, nên sử dụng liều thấp nhất hiện có của amlodipin đơn trị liệu hoặc của thành phần amlodipin tương ứng.

Bệnh nhân cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Cần thận trọng khi tăng liều ở bệnh nhân cao tuổi. Khi chuyển bệnh nhân cao tuổi tăng huyết áp đủ điều kiện sang dùng amlodipin hoặc Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg (xem phần Chỉ định điều trị), nên dùng liều thấp nhất hiện có của amlodipin đơn trị liệu hoặc của thành phần amlodipin tương ứng.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên dùng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg với một ít nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất, dẫn xuất dihydropyridin hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược liệt kê ở phần Danh mục tá dược.
- Suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật.
- **Chống chỉ định sử dụng đồng thời Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 m²)** (xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác và Đặc tính dược lực học).
- Phụ nữ có thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc và Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú).
- Hạ huyết áp nặng.
- Sốc (bao gồm cả sốc do tim).
- Tắc nghẽn đường thoát của thất trái (ví dụ như bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn và hẹp động mạch chủ mức độ nặng).
- Suy tim không ổn định về huyết động sau nhồi máu cơ tim cấp.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tính an toàn và hiệu quả của amlodipin trong cơn tăng huyết áp chưa được xác định.

Phụ nữ có thai

Không nên dùng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) khi mang thai. Trừ khi tiếp tục điều trị AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được thay đổi sang phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã được thiết lập an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng ngay việc điều trị bằng AIIRAs, và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế (xem phần Chống chỉ định và Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú).

Bệnh nhân giảm natri và/hoặc giảm thể tích

Đã ghi nhận hạ huyết áp quá mức ở 0,4% bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng được điều trị bằng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược. Ở những bệnh nhân có hệ renin- angiotensin được hoạt hóa (như những bệnh nhân đang dùng các thuốc lợi

tiêu liều cao bị giảm thể tích và/hoặc mất muối) đang điều trị bằng các thuốc chẹn thụ thể angiotensin, hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra. Khuyến cáo điều chỉnh tình trạng này trước khi dùng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg hoặc phải giám sát y khoa chặt chẽ lúc khởi đầu điều trị. Nếu xảy ra hạ huyết áp khi dùng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg, phải để bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nếu cần, truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Có thể tiếp tục điều trị một khi huyết áp đã được ổn định.

Tăng kali huyết

Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất thay thế muối có chứa kali, hoặc những thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (như heparin v.v...) và nên theo dõi thường xuyên nồng độ kali.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

Cần thận trọng khi dùng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg để điều trị tăng huyết áp trên bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, hẹp động mạch thận ở bệnh nhân một thận vì urê huyết và creatinin huyết thanh có thể tăng lên ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân được ghép thận

Cho đến nay chưa có kinh nghiệm về tính an toàn khi sử dụng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg trên bệnh nhân được ghép thận gần đây.

Bệnh nhân suy gan

Valsartan hầu hết được bài tiết dưới dạng không đổi qua mật. Thời gian bán thải của amlodipin kéo dài và giá trị AUC cao hơn ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan; khuyến cáo về liều lượng chưa được thiết lập. Cần thận trọng đặc biệt khi sử dụng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg cho bệnh nhân bị suy gan nhẹ đến trung bình hoặc có các rối loạn tắc nghẽn đường mật.

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

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (GFR > 30 ml/phút/1,73 m²). Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali và creatinin đối với suy thận trung bình.

Bệnh nhân cường aldosteron tiên phát

Những bệnh nhân cường aldosteron tiên phát không nên được điều trị bằng valsartan là thuốc đối kháng angiotensin II vì hệ renin-angiotensin của họ bị ảnh hưởng bởi bệnh tiên phát này.

Phù mạch

Phù mạch, bao gồm sưng thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường dẫn khí và/hoặc sưng mắt, môi, họng và/hoặc lưỡi đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng valsartan. Một số trong những bệnh nhân này trước đây đã bị phù mạch với các thuốc khác bao gồm cả thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE). Phải ngừng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg ngay lập tức ở những bệnh nhân phát triển phù mạch và không được tái sử dụng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg.

Bệnh nhân suy tim/sau nhồi máu cơ tim

Như là hệ quả của sự ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, những thay đổi trong chức năng thận có thể được dự đoán trước ở những người nhạy cảm. Ở những bệnh nhân suy tim nặng mà chức năng thận có thể phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron, việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin có liên quan đến thiếu niệu và/hoặc tăng nitơ huyết tiến triển và trong những trường hợp hiếm gặp với suy thận cấp và/hoặc tử vong. Kết quả tương tự đã được báo cáo với valsartan. Đánh giá bệnh nhân suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim nên luôn bao gồm đánh giá chức năng thận.

Trong một nghiên cứu dài hạn, có đối chứng với giả dược (PRAISE-2) về amlodipin ở bệnh nhân suy tim NYHA độ III và IV (Theo phân độ chức năng về suy tim của Hiệp hội Tim New York) có bệnh nguyên không phải thiếu máu cục bộ, amlodipin có liên quan đến việc gia tăng các báo cáo

về phù phổi mặc dù không có khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ suy tim nặng hơn so với giả dược. Thuốc chẹn kênh calci, bao gồm amlodipin, nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy tim sung huyết, vì những thuốc này có thể làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong trong tương lai.

Bệnh nhân hẹp van động mạch chủ và hẹp van hai lá

Cũng như tất cả các thuốc gây giãn mạch khác, cần thận trọng đặc biệt khi sử dụng amlodipin cho những bệnh nhân bị hẹp van hai lá hoặc hẹp động mạch chủ có ý nghĩa nhưng không ở mức độ nặng.

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

Có bằng chứng cho thấy việc dùng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren (xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác và Đặc tính dược lực học).

Nếu liệu pháp ức chế kép được xem là thực sự cần thiết, thì điều này chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia và phải theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg chưa được nghiên cứu trên bất kỳ đối tượng bệnh nhân nào ngoài bệnh nhân tăng huyết áp.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Tương tác chung đối với phối hợp

Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc được thực hiện với Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg và các thuốc khác.

Lưu ý khi sử dụng đồng thời

Các thuốc hạ huyết áp khác

Các thuốc điều trị tăng huyết áp thường được sử dụng (ví dụ thuốc chẹn alpha, thuốc lợi tiểu) và các thuốc khác có thể gây tác dụng bất lợi làm hạ huyết áp (ví dụ thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chẹn alpha trong điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính) có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của điều trị phối hợp này.

Tương tác liên quan đến amlodipin

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời

Bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm

Không nên dùng amlodipin với bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm vì có thể làm tăng sinh khả dụng ở một số bệnh nhân, dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời

Chất ức chế CYP3A4

Sử dụng đồng thời amlodipin với các chất ức chế CYP3A4 mạnh hoặc trung bình (chất ức chế protease, thuốc kháng nấm azol, macrolid như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng đáng kể mức phơi nhiễm amlodipin. Các thông tin lâm sàng về các thay đổi dược động học này có thể rõ ràng hơn ở người cao tuổi. Do đó có thể cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều.

Chất cảm ứng CYP3A4 (thuốc chống co giật [ví dụ: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum)

Khi dùng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A4 đã biết, nồng độ amlodipin trong huyết tương có thể thay đổi. Do đó, nên theo dõi huyết áp và cân nhắc điều chỉnh liều cả trong và sau khi dùng

thuốc đồng thời, đặc biệt với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh (ví dụ như rifampicin, hypericum perforatum).

Simvastatin

Sử dụng đồng thời nhiều liều amlodipin 10 mg với simvastatin 80 mg làm tăng 77% phơi nhiễm với simvastatin so với chỉ dùng simvastatin. Khuyến cáo giới hạn liều simvastatin còn 20 mg/ngày ở những bệnh nhân đang dùng amlodipin.

Dantrolen (dạng tiêm truyền)

Ở động vật, đã có trường hợp rung thất và trụ tim mạch gây tử vong có liên quan đến tăng kali huyết sau khi dùng verapamil và dantrolen tiêm truyền tĩnh mạch. Do có nguy cơ tăng kali huyết, khuyến cáo tránh sử dụng đồng thời các thuốc chẹn kênh calci như amlodipin ở các bệnh nhân dễ bị tăng thân nhiệt ác tính và đang trong điều trị tăng thân nhiệt ác tính.

Lưu ý khi sử dụng đồng thời

Các thuốc khác

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

Tương tác liên quan đến valsartan

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 dùng đồng thời lithi với các thuốc ức chế men chuyển hoặc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm valsartan. Do đó, khuyến cáo theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong máu khi dùng kết hợp. Nếu một thuốc lợi tiểu cũng được sử dụng, nguy cơ ngộ độc lithi có thể tăng hơn với Amlodipin/Valsartan.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali, chất thay thế muối có 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, thì nên theo dõi nồng độ kali trong huyết tương.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và NSAIDs không chọn lọc

Khi sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II với các thuốc NSAID, giảm tác dụng hạ huyết áp có thể xảy ra. Hơn nữa, sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ suy chức năng thận trầm trọng và tăng kali huyết thanh. Vì vậy, khuyến cáo theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị, cũng như bù đủ nước cho bệnh nhân.

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

Kết quả từ một nghiên cứu *in vitro* với mô gan người cho thấy valsartan là một cơ chất của OATP1B1 là chất vận chuyển thuốc vào gan và cơ chất của MRP2 là chất vận chuyển thuốc ra khỏi gan. Sử dụng kết hợp các thuốc ức chế chất vận chuyển vào (rifampin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra (ritonavir) có thể làm tăng mức phơi nhiễm toàn thân với valsartan.

Ức chế kép RAAS với ARB, chất ức chế ACE hoặc aliskiren

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy ức chế kép RAAS thông qua sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể Angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn các biến cố bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với sử dụng một tác nhân hoạt động RAAS duy nhất (xem phần Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học).

Các thuốc khác

Trong đơn trị liệu với valsartan, chưa thấy tương tác thuốc nào có ý nghĩa trên lâm sàng khi dùng với các thuốc sau: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indomethacin,

hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenclamid.

ẢNH HƯỞNG TỚI KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Amlodipin

Tính an toàn của amlodipin trong thai kỳ ở người chưa được thiết lập. Trong các nghiên cứu trên động vật, độc tính sinh sản được quan sát thấy ở liều cao (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Chỉ được khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ khi không có giải pháp thay thế an toàn hơn và khi bệnh gây nhiều nguy cơ hơn cho mẹ và thai nhi.

Valsartan

Không khuyến cáo sử dụng thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRAs) trong ba tháng đầu của thai kỳ (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc). Chống chỉ định sử dụng AIIRAs trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc).

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ một nguy cơ gia tăng nhỏ nào. Trong khi chưa có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ với thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRAs), những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi tiếp tục điều trị AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được thay đổi sang phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã được thiết lập an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRAs ngay lập tức, và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Phơi nhiễm với liệu pháp AIIRA trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ được biết là gây độc tính cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết) (xem phần Chống chỉ định).

Nếu phơi nhiễm với AIIRAs đã xảy ra từ ba tháng giữa thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ nhũ nhi có mẹ đã dùng AIIRAs nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc).

Phụ nữ cho con bú

Amlodipin được bài tiết qua sữa mẹ. Tỷ lệ liều của mẹ mà trẻ sơ sinh nhận được ước tính với khoảng tứ phân vị là 3-7%, tối đa là 15%. Tác dụng của amlodipin đối với trẻ sơ sinh chưa được biết rõ. Chưa có thông tin nào về việc sử dụng Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg trong thời kỳ cho con bú, do đó Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg không được khuyến cáo và các phương pháp điều trị thay thế có dữ liệu an toàn được thiết lập tốt hơn trong thời kỳ cho con bú được ưu tiên hơn, đặc biệt là khi đang nuôi con sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu lâm sàng về khả năng sinh sản với Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg.

Valsartan

Valsartan không có tác dụng bất lợi đối với khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái ở liều uống lên đến 200 mg/kg/ngày. Liều này gấp 6 lần liều khuyến cáo tối đa cho người tính theo mg/m² (tính toán giả định liều uống là 320 mg/ngày và một bệnh nhân 60 kg).

Amlodipin

Các thay đổi về sinh hóa có thể hồi phục ở đầu tinh trùng đã được báo cáo trên một số bệnh nhân điều trị bằng các thuốc chẹn kênh calci. Các dữ liệu lâm sàng liên quan đến các ảnh hưởng có thể gặp của amlodipin trên khả năng sinh sản là chưa đầy đủ. Trong một nghiên cứu trên chuột cống, đã gặp các ảnh hưởng có hại xảy ra trên chuột đực (xem phần Chống chỉ định).

ẢNH HƯỞNG TỚI KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân dùng Amlodipin/Valsartan và lái xe hoặc sử dụng máy móc nên lưu ý rằng đôi khi

choáng váng hoặc mệt mỏi có thể xảy ra.

Amlodipin có thể có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Nếu bệnh nhân dùng amlodipin bị chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn thì khả năng phản ứng có thể bị suy giảm.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Tính an toàn của Amlodipin/Valsartan đã được đánh giá trong 5 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở 5.175 bệnh nhân, 2.613 người trong số họ được dùng valsartan kết hợp với amlodipin. Các phản ứng phụ sau đây được phát hiện là thường gặp nhất hoặc có ý nghĩa hoặc nghiêm trọng nhất: viêm mũi họng, cúm, quá mẫn, đau đầu, ngất, hạ huyết áp thể đứng, phù, phù ấn lõm, phù mặt, phù ngoại biên, mệt mỏi, đỏ bừng, suy nhược và nóng bừng.

Bảng liệt kê các phản ứng phụ

Các phản ứng có hại đã được phân loại theo nhóm tần suất, quy ước như 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 ($< 1/10.000$); không biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg	Amlodipin	Valsartan
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi họng	Thường gặp	--	--
	Cúm	Thường gặp	--	--
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Giảm hemoglobin và hematocrit	--	--	Không biết
	Giảm bạch cầu	--	Rất hiếm gặp	--
	Giảm bạch cầu trung tính	--	--	Không biết
	Giảm tiểu cầu, đôi khi có ban xuất huyết	--	Rất hiếm gặp	Không biết
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn	Ít gặp	--	--
	Tăng calci máu	Ít gặp	--	--
	Tăng đường huyết	--	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 âu	Hiếm gặp	--	--
	Mất ngủ/rối loạn giấc ngủ	--	Ít gặp	--
	Thay đổi tâm tính	--	Ít gặp	--
	Lú lẫn	--	Hiếm gặp	--

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg	Amlodipin	Valsartan
Rối loạn hệ thần kinh	Phối hợp vận động bất thường	Ít gặp	--	--
	Choáng váng	Ít gặp	Thường gặp	--
	Choáng váng do tư thế	Ít gặp	--	--
	Rối loạn vị giác	--	Ít gặp	--
	Hội chứng ngoại tháp	--	Không biết	--
	Đau đầu	Thường gặp	Thường gặp	--
	Tăng trương lực	--	Rất hiếm gặp	--
	Dị cảm	Ít gặp	Ít gặp	--
	Bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh	--	Rất hiếm gặp	--
	Buồn ngủ	Ít gặp	Thường gặp	--
	Ngất	--	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 mặt	Ít gặp	--	Ít gặp
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Ít gặp	Thường gặp	--
	Ngất	Hiếm gặp	--	--
	Nhịp tim nhanh	Ít gặp	--	--
	Loạn nhịp (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	--	Rất hiếm gặp	--
	Nhồi máu cơ tim	--	Rất hiếm gặp	--
Rối loạn mạch	Đỏ bừng	--	Thường gặp	--
	Hạ huyết áp	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Hạ huyết áp thể đứng	Ít gặp	--	--
	Viêm mạch	--	Rất hiếm gặp	Không biết
Rối loạn hô hấp, 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 tiêu hóa	Khó chịu ở bụng, đau bụng trên	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg	Amlodipin	Valsartan
	Thay đổi thói quen đi ngoài	--	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 nước	--	Rất hiếm gặp	--
	Buồn nôn	Ít gặp	Thường gặp	--
	Viêm tụy	--	Rất hiếm gặp	--
	Nôn	--	Ít gặp	--
Rối loạn gan mật	Xét nghiệm chức năng gan bất thường, bao gồm tăng bilirubin trong máu	--	Rất hiếm gặp*	Không biết
	Viêm gan	--	Rất hiếm gặp	--
	Ú mật trong gan, vàng da	--	Rất hiếm gặp	--
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc	--	Ít gặp	--
	Phù mạch	--	Rất hiếm gặp	Không biết
	Viêm da bóng nước	--	--	Không biết
	Ban đỏ	Ít gặp	--	--
	Hồng ban đa dạng	--	Rất hiếm gặp	--
	Ngoại ban	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Tăng tiết mồ hôi	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Nhạy cảm với ánh sáng	--	Ít gặp	--
	Ngứa	Hiếm gặp	Ít gặp	Không biết
	Ban xuất huyết	--	Ít gặp	--
	Nổi ban	Ít gặp	Ít gặp	Không biết
	Da đổi màu	--	Ít gặp	--
	Mề đay và các dạng phát ban khác	--	Rất hiếm gặp	--
	Viêm da bong tróc	--	Rất hiếm gặp	--
	Hội chứng Stevens-Johnson	--	Rất hiếm gặp	--
Phù Quincke	--	Rất hiếm gặp	--	

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Tác dụng không mong muốn	Tần suất		
		Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg	Amlodipin	Valsartan
	Hoại tử thượng bì nhiễm độc	--	Không biết	--
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Đau khớp	Ít gặp	Ít gặp	--
	Đau lưng	Ít gặp	Ít gặp	--
	Sung khớp	Ít gặp	--	--
	Co thắt cơ	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Đau cơ	--	Ít gặp	Không biết
	Sung mắt cá chân	--	Thường gặp	--
	Cảm giác nặng nề	Hiếm gặp	--	--
Rối loạn thận và tiết niệu	Tăng creatinin huyết	--	--	Không biết
	Rối loạn tiểu tiện	--	Ít gặp	--
	Tiểu đêm	--	Ít gặp	--
	Tiểu dắt	Hiếm gặp	Ít gặp	--
	Đa niệu	Hiếm gặp	--	--
	Suy thận và suy giảm chức năng thận	--	--	Không biết
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Bất lực	--	Ít gặp	--
	Rối loạn cương dương	Hiếm gặp	--	--
	Chứng vú to ở nam giới	--	Ít gặp	--
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược	Thường gặp	Ít gặp	--
	Khó chịu, khó ở	--	Ít gặp	--
	Mệt mỏi	Thường gặp	Thường gặp	Ít 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	--
Phù ấn lõm	Thường gặp	--	--	
Các xét nghiệm	Tăng kali máu	--	--	Không biết
	Tăng cân	--	Ít gặp	--
	Giảm cân	--	Ít gặp	--

* Hầu hết liên quan đến ứ mắt

Thông tin thêm về điều trị phối hợp

Phù ngoại biên, một tác dụng phụ được ghi nhận của amlodipin, thường được quan sát thấy với

một tỷ lệ thấp hơn ở những bệnh nhân dùng phối hợp amlodipin/valsartan so với những người chỉ dùng amlodipin. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, mù đôi, tỷ lệ phù ngoại biên theo liều như sau:

% bệnh nhân có 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 mới mắc trung bình của phù ngoại biên có trọng số đồng đều ở tất cả các liều là 5,1% khi kết hợp amlodipin/valsartan.

Thông tin thêm về các thành phần riêng lẻ

Các phản ứng có hại đã được báo cáo trước đây với một trong các thành phần riêng lẻ (amlodipin hoặc valsartan) cũng có thể là các phản ứng có hại tiềm ẩn với Amlodipin/Valsartan, ngay cả khi không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc trong thời gian sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Amlodipin

<i>Thường gặp</i>	Buồn ngủ, choáng váng, đánh trống ngực, đau bụng, buồn nôn, sưng mắt cá chân.
<i>Ít gặp</i>	Mất ngủ, thay đổi tâm trạng (bao gồm lo lắng), trầm cảm, run, rối loạn tiêu hóa, ngất, giảm cảm giác, rối loạn thị giác (bao gồm nhìn đôi), ù tai, hạ huyết áp, khó thở, viêm mũi, nôn mửa, khó tiêu, rụng tóc, ban xuất huyết, đổi màu da, tăng tiết nước, ngứa, ngoại ban, đau cơ, co thắt cơ, đau, rối loạn tiểu tiện, tăng số lần đi tiểu, bất lực, chứng vú to ở nam giới, đau ngực, khó chịu, tăng cân, giảm cân.
<i>Hiếm gặp</i>	Lú lẫn.
<i>Rất hiếm gặp</i>	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, phản ứng dị ứng, tăng đường huyết, tăng trương lực, bệnh thần kinh ngoại biên, nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ), viêm mạch, viêm tụy, viêm dạ dày, tăng sản nước, viêm gan, vàng da, tăng men gan*, phù mạch, hồng ban đa dạng, nổi mề đay, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, phù Quincke, nhạy cảm với ánh sáng.
<i>Không biết</i>	Hoại tử thượng bì nhiễm độc

* Hầu hết liên quan đến ứ mật

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

Valsartan

<i>Không biết</i>	Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu trung tính, 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 chức năng thận, tăng creatinin huyết thanh, phù
-------------------	---

mạch, đau cơ, viêm mạch, quá mẫn bao gồm cả bệnh huyết thanh.

Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo phản ứng có hại sau khi thuốc được cấp phép lưu hành rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục giám sát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế cần báo cáo tất cả phản ứng có hại nghi ngờ thông qua trung tâm cảnh giác dược của Bộ Y tế qua địa chỉ email di.pvcenter@gmail.com hoặc qua bộ phận cảnh giác dược của Công ty tại địa chỉ email pv.vietnam@abbott.com.

QUÁ LIỀU

Triệu chứng

Chưa có kinh nghiệm về quá liều với Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg. Triệu chứng chính về quá liều valsartan có thể là hạ huyết áp rõ kèm choáng váng. Quá liều amlodipin có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức và có thể làm nhịp tim nhanh phản xạ. Đã có báo cáo về hạ huyết áp toàn thân rõ rệt và có khả năng kéo dài kể cả dẫn đến sốc với hậu quả tử vong.

Điều trị

Nếu mới dùng thuốc, có thể xem xét gây nôn hoặc rửa dạ dày. Sử dụng than hoạt cho những người tình nguyện khỏe mạnh ngay lập tức hoặc tối đa 2 giờ sau khi dùng amlodipin đã cho thấy làm giảm đáng kể sự hấp thu amlodipin. Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg cần phải hỗ trợ tim mạch tích cực bao gồm cả theo dõi thường xuyên chức năng tim và hô hấp, nâng cao các chi và chú ý đến thể tích dịch lưu thông và lượng nước tiểu. Thuốc gây co mạch có thể hữu ích trong việc phục hồi trương lực mạch và huyết áp, với điều kiện là không bị chống chỉ định sử dụng. Tiêm tĩnh mạch calci gluconat có thể có lợi trong việc phục hồi những ảnh hưởng của sự phong bế kênh calci.

Cả valsartan và amlodipin không chắc có thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm trị liệu: Các thuốc hoạt động trên hệ renin-angiotensin; các dạng phối hợp của thuốc đối kháng angiotensin II; thuốc đối kháng angiotensin II và thuốc chặn kênh calci, mã ATC: C09DB01 Exnortan F.C. Tablets 5/80 mg kết hợp hai hợp chất chống tăng huyết áp với cơ chế bổ trợ để kiểm soát huyết áp ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp vô căn: amlodipin thuộc nhóm thuốc đối kháng calci và valsartan thuộc nhóm thuốc đối kháng angiotensin II. Sự kết hợp hai thành phần này có tác dụng hiệp đồng cộng tác dụng chống tăng huyết áp, làm giảm huyết áp đến một mức độ mạnh hơn so với khi dùng mỗi thành phần đơn độc.

Amlodipin/Valsartan

Sự kết hợp của amlodipin và valsartan tạo ra sự giảm huyết áp hiệp đồng liên quan đến liều lượng trong phạm vi liều điều trị của nó. Tác dụng chống tăng huyết áp của một liều đơn dạng phối hợp kéo dài trong 24 giờ.

Thử nghiệm có đối chứng với giả dược

Hơn 1400 bệnh nhân tăng huyết áp đã được dùng Amlodipin/Valsartan một lần/ngày trong 2 thử nghiệm có đối chứng với giả dược. Người lớn có tăng huyết áp vô căn từ nhẹ đến trung bình không biến chứng (huyết áp tâm trương trung bình ≥ 95 và < 110 mmHg) đã được ghi danh. Bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao - suy tim, đái tháo đường tít I và tít II khó kiểm soát và tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ trong vòng một năm - đã được loại trừ.

Thử nghiệm có đối chứng với hoạt chất ở những bệnh nhân không đáp ứng với đơn trị liệu

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với hoạt chất, nhóm song song đã

cho thấy huyết áp trở về bình thường (huyết áp tâm trương thấp nhất ở tư thế ngồi < 90 mmHg vào cuối cuộc thử nghiệm) trên những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi đang điều trị bằng valsartan 160 mg ở 75% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg và 62% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, so với 53% bệnh nhân vẫn đang điều trị bằng valsartan 160 mg. Việc bổ sung thêm amlodipin 10 mg và 5 mg đã làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương là 6,0/4,8 mmHg và 3,9/2,9 mmHg theo thứ tự tương ứng, so với những bệnh nhân vẫn đang điều trị bằng valsartan 160 mg duy nhất.

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với hoạt chất, nhóm song song đã cho thấy huyết áp trở về bình thường (huyết áp tâm trương thấp nhất ở tư thế ngồi < 90 mmHg vào cuối cuộc thử nghiệm) trên những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi đang điều trị bằng amlodipin 10 mg ở 78% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, so với 67% bệnh nhân vẫn đang điều trị bằng amlodipin 10mg. Việc bổ sung thêm valsartan 160 mg đã làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương là 2,9/2,1 mmHg so với những bệnh nhân vẫn đang điều trị bằng amlodipin 10 mg duy nhất.

Amlodipin/Valsartan cũng đã được khảo sát trong một nghiên cứu có đối chứng với hoạt chất ở 130 bệnh nhân tăng huyết áp có huyết áp tâm trương ≥ 110 mmHg và < 120 mmHg. Trong nghiên cứu này (huyết áp ban đầu là 171/113 mmHg), chế độ điều trị bằng Amlodipin/Valsartan 5 mg/160 mg được chuẩn độ đến 10 mg/160 mg đã làm giảm huyết áp ở tư thế ngồi là 36/29 mmHg khi so với 32/28 mmHg với chế độ điều trị bằng lisinopril/hydrochlorothiazid 10 mg/12,5 mg được chuẩn độ đến 20 mg/12,5 mg.

Trong 2 nghiên cứu theo dõi dài hạn, hiệu quả của Amlodipin/Valsartan đã được duy trì trong hơn một năm. Ngừng Amlodipin/Valsartan đột ngột không liên quan với sự tăng nhanh huyết áp.

Tuổi, giới và chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) không ảnh hưởng đến đáp ứng với Amlodipin/Valsartan.

Amlodipin/Valsartan chưa được nghiên cứu trên bất kỳ đối tượng bệnh nhân nào ngoài bệnh nhân tăng huyết áp. Valsartan đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim và suy tim. Amlodipin đã được nghiên cứu ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mãn tính, đau thắt ngực do co thắt mạch và bệnh động mạch vành được ghi nhận bằng chụp mạch máu.

Amlodipin

Thành phần amlodipin của Amlodipin/Valsartan ngăn cản sự đi qua màng của ion calci vào cơ tim và cơ trơn mạch máu. Cơ chế tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin là do tác dụng làm giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu, làm giảm sức cản mạch máu ngoại vi và giảm huyết áp. Các dữ liệu trên thực nghiệm cho thấy là amlodipin liên kết với cả 2 vị trí gắn kết dihydropyridin và non-dihydropyridin. Tiến trình co thắt cơ tim và cơ trơn mạch máu phụ thuộc vào sự di chuyển các ion calci từ ngoại bào vào bên trong những tế bào này qua các kênh ion đặc hiệu.

Sau khi dùng các liều điều trị cho bệnh nhân bị tăng huyết áp, amlodipin làm giãn mạch dẫn đến giảm huyết áp khi nằm ngửa và khi đứng. Sự giảm huyết áp này không kèm theo thay đổi đáng kể của nhịp tim hoặc nồng độ catecholamin trong huyết tương khi dùng thuốc trong thời gian dài.

Nồng độ thuốc trong huyết tương có tương quan với tác dụng trên cả bệnh nhân trẻ và bệnh nhân cao tuổi.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, liều điều trị của amlodipin dẫn đến giảm sức cản của mạch máu thận và làm tăng tốc độ lọc của cầu thận và lượng huyết tương qua thận hiệu quả mà không làm thay đổi phân đoạn lọc hoặc protein niệu.

Cũng như các thuốc chẹn kênh calci khác, các chỉ số huyết động học đối với chức năng tim khi nghỉ và khi gắng sức (hoặc đi từng bước) ở bệnh nhân có chức năng tâm thất bình thường được điều trị bằng amlodipin thường cho thấy tăng nhẹ về chỉ số tim mà không ảnh hưởng đáng kể trên dP/dt hoặc trên áp suất cuối kỳ tâm trương ở tâm thất trái hoặc trên thể tích máu. Trong các nghiên cứu về huyết động học, amlodipin không liên quan đến tác dụng inotropic âm tính khi được dùng

ở mức liều điều trị cho động vật thí nghiệm và người bình thường, ngay cả khi dùng kết hợp với thuốc chẹn beta cho người.

Amlodipin không làm thay đổi chức năng nút xoang nhĩ hoặc dẫn truyền nhĩ-thất ở động vật hoặc người bình thường. Trong các nghiên cứu lâm sàng trong đó amlodipin được dùng kết hợp với thuốc chẹn beta cho bệnh nhân bị tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực, không quan sát thấy phản ứng phụ nào về các thông số trên điện tâm đồ.

Sử dụng ở bệnh nhân tăng huyết áp

Một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên về tỷ lệ mắc bệnh-tử vong được gọi là Thử nghiệm phòng ngừa cơn đau tim bằng thuốc chống tăng huyết áp và hạ lipid (ALLHAT) đã được thực hiện nhằm so sánh các liệu pháp sử dụng thuốc mới hơn: amlodipin 2,5-10 mg/ngày (thuốc chẹn kênh calci) hoặc lisinopril 10-40 mg/ngày (thuốc ức chế men chuyển) được dùng như liệu pháp đầu tay cùng với thuốc lợi tiểu thiazid, clorthalidon 12,5-25 mg/ngày trên bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình.

Tổng cộng 33.357 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 tuổi trở lên được chọn ngẫu nhiên và theo dõi trong thời gian trung bình là 4,9 năm. Các bệnh nhân này đều có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành, bao gồm: nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ trước đó (> 6 tháng trước khi tham gia nghiên cứu) hoặc đã được ghi nhận là có các bệnh tim mạch liên quan đến xơ động mạch (tổng cộng là 51,5%), đái tháo đường týp 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL hoặc < 0,906 mmol/l (11,6%), phì đại thất trái được chẩn đoán bằng điện tâm đồ hoặc siêu âm tim (20,9%), hiện tại đang hút thuốc lá (21,9%).

Tiêu chí đánh giá chính là tiêu chí kết hợp của bệnh mạch vành gây tử vong hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong. Không có sự khác biệt có ý nghĩa trong tiêu chí đánh giá chính giữa nhóm điều trị amlodipin và nhóm điều trị clorthalidon: tỷ số nguy cơ (RR) 0,98; 95% CI (0,90-1,07); p=0,65. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân giữa nhóm điều trị amlodipin và nhóm điều trị clorthalidon: RR 0,96; 95% CI (0,89-1,02); p=0,20.

Valsartan

Valsartan là một chất đối kháng thụ thể angiotensin II có hoạt tính, mạnh và đặc hiệu dùng đường uống, tác động một cách chọn lọc lên loại thụ thể AT₁ chịu trách nhiệm đối với các tác dụng đã biết của angiotensin II. Nồng độ của angiotensin II trong huyết tương tăng lên sau khi thụ thể AT₁ bị ức chế bằng valsartan có thể kích thích thụ thể AT₂ không bị ức chế, vốn có tác dụng đối trọng với thụ thể AT₁. Valsartan không cho thấy bất kỳ hoạt tính nào của chất đồng vận từng phần tại thụ thể AT₁ và có ái lực cao hơn nhiều (gấp khoảng 20.000 lần) đối với thụ thể AT₁ so với thụ thể AT₂.

Valsartan không ức chế men chuyển angiotensin (ACE), còn được gọi là kininase II, chuyển angiotensin I thành angiotensin II và làm thoái biến bradykinin. Do không có tác dụng nào trên men chuyển angiotensin và không tăng tiềm lực của bradykinin hoặc chất P, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II không chắc có liên quan với ho. Trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh valsartan với một chất ức chế men chuyển angiotensin, tỷ lệ ho khan thấp hơn đáng kể (P < 0,05) ở những bệnh nhân được điều trị bằng valsartan (2,6%) so với những bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế men chuyển angiotensin (7,9%). Trong một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân có tiền sử ho khan trong khi đang điều trị bằng chất ức chế men chuyển angiotensin, 19,5% người tham gia thử nghiệm được điều trị bằng valsartan và 19% người được điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid bị ho so với 68,5% người được điều trị bằng chất ức chế men chuyển angiotensin (P < 0,05). Valsartan không gắn kết hoặc chẹn các thụ thể hormone khác hoặc chẹn kênh ion mà đã biết là quan trọng trong việc điều hòa tim mạch.

Việc sử dụng valsartan cho bệnh nhân bị tăng huyết áp dẫn đến giảm huyết áp mà không ảnh hưởng đến nhịp mạch.

Ở hầu hết bệnh nhân, sau khi dùng một liều đơn đường uống, khởi phát tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra trong vòng 2 giờ và sự giảm huyết áp đạt đỉnh trong vòng 4 - 6 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài trên 24 giờ sau khi dùng thuốc. Trong thời gian dùng lặp lại, tác dụng giảm huyết áp tối đa ở bất kỳ liều dùng nào thường đạt được trong vòng 2 - 4 tuần và duy trì trong suốt thời gian điều trị dài hạn. Ngừng valsartan đột ngột không liên quan với tăng huyết áp hồi ứng hoặc các biến cố bất lợi khác trên lâm sàng.

Khác: ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng lớn (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] và VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) đã đánh giá việc sử dụng kết hợp một thuốc ức chế ACE với một thuốc chặn thụ thể angiotensin II (ARB).

ONTARGET là một nghiên cứu được tiến hành ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc mạch máu não, hoặc đái tháo đường týp 2 kèm theo bằng chứng về tổn thương nội tạng. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu trên những bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

Những nghiên cứu này cho thấy không có tác dụng có lợi đáng kể đối với kết quả và tỷ lệ tử vong ở thận và/hoặc tim mạch, trong khi tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu đã được quan sát. Do tính tương tự về các đặc tính dược lực học, những kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế men chuyển và ARB khác.

Vì vậy, không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) là một nghiên cứu được thiết kế để đánh giá lợi ích của việc thêm aliskiren vào một liệu pháp điều trị chuẩn của một thuốc ức chế men chuyển hoặc một thuốc chặn thụ thể angiotensin II trên các bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và bệnh thận mãn tính, bệnh tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã kết thúc sớm do nguy cơ gia tăng các kết quả bất lợi. Tử vong do nguyên nhân tim mạch và đột quy thường gặp hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược và các biến cố bất lợi và biến cố bất lợi nghiêm trọng đáng chú ý (tăng kali huyết, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) đã được báo cáo với tần suất cao hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự tuyến tính

Amlodipin và valsartan cho thấy dược động học tuyến tính.

Amlodipin/Valsartan

Sau khi uống Amlodipin/Valsartan, nồng độ đỉnh trong huyết tương của valsartan và amlodipin đạt được tương ứng trong 3 và 6-8 giờ. Tốc độ và mức độ hấp thu của Amlodipin/Valsartan tương đương với sinh khả dụng của valsartan và amlodipin khi được dùng dưới dạng các viên riêng lẻ.

Amlodipin

Hấp thu: Sau khi dùng đường uống amlodipin đơn độc với liều điều trị, nồng độ đỉnh của amlodipin trong huyết tương đạt được sau 6 - 12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối được tính là khoảng 64 - 80%. Sinh khả dụng của amlodipin không bị ảnh hưởng do dùng thức ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố khoảng 21 lít/kg. Các nghiên cứu *in vitro* với amlodipin cho thấy khoảng 97,5% thuốc trong tuần hoàn gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa sinh học: Amlodipin được chuyển hóa mạnh (khoảng 90%) ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Thải trừ: Sự đào thải amlodipin khỏi huyết tương có dạng 2 pha với thời gian bán thải cuối cùng

khoảng 30 - 50 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được sau khi dùng liên tục trong 7 - 8 ngày. 10% amlodipin ban đầu và 60% chất chuyển hóa của amlodipin được thải trừ qua nước tiểu.

Valsartan

Hấp thu: Sau khi dùng đường uống valsartan đơn độc, nồng độ đỉnh của valsartan trong huyết tương đạt được sau 2 - 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 23%. Thức ăn làm giảm mức phơi nhiễm với valsartan (được đo bằng diện tích dưới đường cong - AUC) khoảng 40% và nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) khoảng 50%, mặc dù khoảng 8 giờ sau khi dùng thuốc, nồng độ valsartan trong huyết tương như nhau ở nhóm đã ăn và nhóm nhịn đói. Tuy nhiên sự giảm diện tích dưới đường cong này không kèm theo sự giảm có ý nghĩa lâm sàng về hiệu quả điều trị, vì vậy valsartan có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

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

Chuyển hóa sinh học: Valsartan không được chuyển hóa đến một mức độ cao vì chỉ khoảng 20% liều dùng được tìm thấy lại dưới dạng các chất chuyển hóa. Một chất chuyển hóa hydroxy đã được tìm thấy trong huyết tương ở nồng độ thấp (dưới 10% diện tích dưới đường cong của valsartan). Chất chuyển hóa này không có hoạt tính dược lý.

Thải trừ: Valsartan cho thấy động học phân rã theo kiểu hàm số mũ đa bội ($t_{1/2\alpha} < 1$ giờ và $t_{1/2\beta}$ khoảng 9 giờ). Valsartan chủ yếu được thải trừ trong phân (khoảng 83% liều dùng) và trong nước tiểu (khoảng 13% liều dùng), chủ yếu là thuốc dạng không đổi. Sau khi dùng đường tĩnh mạch, độ thanh thải của valsartan trong huyết tương khoảng 2 lít/giờ và độ thanh thải của thuốc qua thận là 0,62 lít/giờ (khoảng 30% độ thanh thải toàn phần). Thời gian bán thải của valsartan là 6 giờ.

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

Suy thận

Dược động học của amlodipin không bị ảnh hưởng đáng kể do suy thận. Như mong đợi đối với một hợp chất mà độ thanh thải qua thận chỉ chiếm 30% tổng thanh thải trong huyết tương, không thấy mối tương quan nào giữa chức năng thận và sự phơi nhiễm toàn thân với valsartan.

Suy gan

Dữ liệu lâm sàng rất hạn chế về việc sử dụng amlodipin ở bệnh nhân suy gan. Bệnh nhân suy gan có độ thanh thải amlodipin giảm dẫn đến tăng diện tích dưới đường cong (AUC) khoảng 40 - 60%. Về trung bình, ở bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính nhẹ đến trung bình, mức phơi nhiễm với valsartan (được đo bằng trị số diện tích dưới đường cong) gấp hai lần mức phơi nhiễm được thấy ở những người tình nguyện khỏe mạnh (tương ứng với tuổi, giới và cân nặng). Cần thận trọng ở bệnh nhân bị bệnh gan (xem phần Liều dùng và cách dùng).

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Amlodipin/Valsartan

Các phản ứng có hại được quan sát thấy trong các nghiên cứu trên động vật có thể có liên quan đến lâm sàng như sau:

Các dấu hiệu mô bệnh học của viêm tế bào tuyến dạ dày đã được thấy ở chuột đực tại mức phơi nhiễm khoảng 1,9 (valsartan) và 2,6 (amlodipin) lần so với liều lâm sàng 160 mg valsartan và 10 mg amlodipin. Ở mức độ phơi nhiễm cao hơn, niêm mạc dạ dày bị loét và xói mòn ở cả chuột đực và chuột cái. Những thay đổi tương tự cũng được thấy ở nhóm valsartan đơn độc (phơi nhiễm 8,5–11,0 lần liều lâm sàng 160 mg valsartan).

Tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của thoái hóa, giãn, hình thành ống thận, cũng như viêm tế bào lympho mô kẽ và phì đại trung thất động mạch được phát hiện ở mức phơi nhiễm 8–13 (valsartan) và 7–8 (amlodipin) lần so với liều lâm sàng của 160 mg valsartan và 10 mg amlodipin. Những thay đổi tương tự cũng được phát hiện ở nhóm dùng valsartan đơn độc (phơi nhiễm 8,5–11,0 lần liều lâm sàng 160 mg valsartan).

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai ở chuột, tăng tỷ lệ giãn niệu quản, đốt sống dị dạng và đốt ngón chân trước chưa được hình thành đã được nhận thấy ở mức phơi nhiễm khoảng 12 (valsartan) và 10 (amlodipin) lần so với liều lâm sàng 160 mg valsartan và 10 mg amlodipin. Giãn niệu quản cũng được tìm thấy ở nhóm dùng valsartan đơn độc (phơi nhiễm gấp 12 lần liều lâm sàng 160 mg valsartan). Trong nghiên cứu này chỉ có những dấu hiệu nhẹ về nhiễm độc ở mẹ (giảm vừa phải trọng lượng cơ thể). Không quan sát thấy mức độ ảnh hưởng nào đến sự phát triển ở mức 3 - (valsartan) và 4 - (amlodipin) lần mức phơi nhiễm trên lâm sàng (dựa trên AUC).

Đối với các hợp chất đơn lẻ, không có bằng chứng về khả năng gây đột biến, đột biến nhiễm sắc thể hoặc gây ung thư.

Amlodipin

Độc tính sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột cống và chuột nhắt đã cho thấy ngày đẻ muộn, thời gian chuyển dạ kéo dài và giảm tỷ lệ sống của chuột con ở liều lượng lớn hơn khoảng 50 lần so với liều lượng khuyến cáo tối đa cho người dựa trên mg/kg.

Suy giảm khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của chuột cống được điều trị bằng amlodipin (chuột đực trong 64 ngày và chuột cái trong 14 ngày trước khi giao phối) ở các liều lên đến 10 mg/kg/ngày (gấp 8 lần liều tối đa khuyến cáo cho người là 10 mg tính theo mg/m²). Trong một nghiên cứu khác trên chuột cống, trong đó chuột đực được điều trị bằng amlodipin besilat trong 30 ngày với liều tương đương với liều dùng cho người tính theo mg/kg, đã ghi nhận sự giảm hormone kích thích nang trứng trong huyết tương và testosterone cũng như giảm mật độ tinh trùng và số lượng tế bào sinh tinh trưởng thành và tế bào Sertoli.

Gây ung thư/đột biến

Chuột cống và chuột nhắt được điều trị bằng amlodipin qua chế độ ăn uống trong hai năm, ở nồng độ được tính toán cho liều lượng hàng ngày là 0,5, 1,25 và 2,5 mg/kg/ngày không có bằng chứng về khả năng gây ung thư. Liều cao nhất (đối với chuột nhắt, tương tự và đối với chuột cống gấp đôi* liều tối đa được khuyến cáo lâm sàng là 10 mg tính theo mg/m²) gần với liều dung nạp tối đa cho chuột nhắt nhưng không phải cho chuột cống.

Các nghiên cứu về tính đột biến cho thấy không có tác dụng liên quan đến thuốc ở cả cấp độ gen hoặc nhiễm sắc thể.

* Trên cơ sở cân nặng của bệnh nhân là 50 kg

Valsartan

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính di truyền, khả năng gây ung

thư, độc tính đối với sinh sản và phát triển.

Ở chuột cống, liều gây độc cho chuột mẹ (600 mg/kg/ngày) trong những ngày cuối của thời kỳ mang thai và cho con bú dẫn đến tỷ lệ sống thấp hơn, tăng cân thấp hơn và chậm phát triển (hình thành tai và mỡ ống tai) ở chuột con (xem phần Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú). Những liều này ở chuột cống (600 mg/kg/ngày) xấp xỉ 18 lần so với liều khuyến cáo tối đa cho người tính theo mg/m^2 (tính toán giả định liều uống là 320 mg/ngày và bệnh nhân nặng 60 kg).

Trong các nghiên cứu an toàn phi lâm sàng, liều cao valsartan (200 - 600mg/kg thể trọng) trên chuột cống đã gây ra sự giảm các thông số về hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit) và dấu hiệu thay đổi về huyết động ở thận (urê huyết tương tăng nhẹ, tăng sản ống thận và tăng bạch cầu ái kiềm trên chuột cống đực). Những liều này trên chuột cống (200 và 600 mg/kg/ngày) gấp khoảng 6 - 18 lần liều tối đa khuyến cáo cho người tính theo mg/m^2 (tính toán giả định với liều uống 320 mg/ngày và một bệnh nhân 60kg).

Ở khỉ đuôi sóc với các liều tương tự, các thay đổi là tương tự tuy nặng hơn, đặc biệt là ở thận nơi mà các thay đổi phát triển thành bệnh thận bao gồm cả tăng urê và creatinin.

Phi đại tế bào cạnh cầu thận cũng đã được thấy ở cả hai loài. Tất cả những thay đổi được xem là gây ra do tác dụng dược lý của valsartan tạo ra hạ huyết áp kéo dài, đặc biệt trên khỉ đuôi sóc. Đối với các liều điều trị của valsartan ở người, phi đại tế bào cạnh cầu thận dường như không có bất kỳ liên quan nào.

TƯƠNG KỶ

Chưa được ghi nhận.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ẩm.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

AUPA BIOPHARM CO., LTD.

No. 1 Kwang-Fu Rd., Huko, Hsinchu County, Taiwan (R.O.C) (ĐÀI LOAN)