



## Rx - Thuốc bán theo đơn **Exforge®**

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, đơn chất (valsartan) kết hợp với các dẫn xuất của dihydropyridine (amlodipine)

### MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Hoạt chất

Amlodipine besylate: 3-Ethyl-5-methyl (1)-2-[[2-minoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, mono-benzenesulphonate.

Valsartan: (S)-N-valeryl-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl-4-yl)methyl]-valine.

Có năm hàm lượng. Mỗi viên nén bao phim Exforge chứa:

- 5 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate) và 80 mg valsartan, viên nén bao phim màu vàng đậm, hình tròn, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "NV" trên mặt kia.
- 5 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate) và 160 mg valsartan, viên nén bao phim màu vàng đậm, hình bầu dục, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "ECE" trên mặt kia.
- 10 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate) và 320 mg valsartan, viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình bầu dục, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "UIC" trên mặt kia.
- 5 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate) và 320 mg valsartan, viên nén bao phim màu vàng đậm, hình bầu dục, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "CSF" trên mặt kia.
- 10 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate) và 320 mg valsartan, viên nén bao phim màu vàng đậm, hình bầu dục, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "LUF" trên mặt kia.

Một số hàm lượng có thể không có sẵn ở tất cả các nước.

### Tà dược

5/80 mg: Cellulose vi tinh thể, crospovidone; silic dạng keo khan; magnesi stearate; hypromellose, macrogol 4000, talc, titan dioxide (E171), oxide sắt màu vàng (E172).

5/160 mg: Cellulose vi tinh thể; crospovidone; silic dạng keo khan; magnesi stearate; hypromellose, macrogol 4000, talc, titan dioxide (E171), oxide sắt màu vàng (E172).

10/160 mg: Cellulose vi tinh thể; crospovidone; silic dạng keo khan; magnesi stearate, hypromellose, macrogol 4000, talc, titan dioxide (E171), oxide sắt màu đỏ (E172), oxide sắt màu vàng (E172).

5/320 mg: Cellulose vi tinh thể; natri starch glycolate; crospovidone; silic dạng keo khan; magnesi stearate, hypromellose, macrogol 4000, talc, titan dioxide (E171), oxide sắt màu vàng (E172), oxide sắt màu đỏ (E172).

10/320 mg: Cellulose vi tinh thể; natri starch glycolate; crospovidone; silic dạng keo khan; magnesi stearate, hypromellose, macrogol 4000, talc, titan dioxide (E171), oxide sắt màu vàng (E172), oxide sắt màu đỏ (E172).

Công thức được phẩm có thể khác nhau giữa các nước.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

#### Liều lượng

##### Nhóm bệnh nhân mục tiêu

Bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi dùng đơn trị liệu thì có thể chuyển sang điều trị phối hợp bằng Exforge. Liều dùng được khuyến cáo là 1 viên/ngày (5 hàm lượng được liệt kê trong phần MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN). Khi thích hợp trên lâm sàng thì có thể xem xét chuyển tiếp từ đơn trị liệu sang điều trị phối hợp với

liều cố định này.

Để thuận tiện, những bệnh nhân đang dùng valsartan và amlodipine có thể chuyển từ dạng viên riêng rẽ sang Exforge chứa cùng liều của các thành phần này.

Cả hai đơn trị liệu amlodipine và valsartan có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nên dùng Exforge với một ít nước.

#### Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

##### Suy thận

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình.

##### Suy gan

Do các thành phần valsartan và amlodipine, cần thận trọng khi sử dụng Exforge cho bệnh nhân suy gan hoặc có các rối loạn tắc nghẽn đường mật (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và xem thêm phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG).

##### Bệnh nhân trẻ em (dưới 18 tuổi)

Không khuyến cáo dùng Exforge cho bệnh nhân dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả.

##### Bệnh nhân cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Vì cả hai thành phần của dạng kết hợp này đều được dung nạp tốt như nhau khi dùng các liều giống nhau cho các bệnh nhân cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên) hoặc trẻ tuổi, không cần điều chỉnh liều khởi đầu (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG).

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với hoạt chất, dẫn xuất dihydropyridin hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược.
- Suy gan nặng, xơ gan hoặc ứ mật.
- Suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>), và bệnh nhân đang lọc thận.
- Phụ nữ có thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).
- Sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin (thuốc chặn thụ thể angiotensin - ARB) – bao gồm cả valsartan – hoặc các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) với aiskiren ở bệnh nhân bị đái tháo đường Type 2 (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, tiêu mục sự phong bế kép hệ renin-angiotensin - RAS).

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.*

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

#### Bệnh nhân giảm natri máu 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 Exforge 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 tiểu liều cao bị giảm thể tích và/hoặc mất muối) đang điều trị bằng các thuốc chặn thụ thể angiotensin, hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra. Khuyến cáo điều chỉnh tình trạng này trước khi dùng Exforge hoặc phải giám sát y khoa chặt chẽ lúc khởi đầu điều trị.

Nếu xảy ra hạ huyết áp quá mức khi dùng Exforge, phải để bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nếu cần, truyền tinh 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 Exforge 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 ure huyết và creatinine huyết thanh có thể tăng lên ở những bệnh nhân này.

#### Bệnh nhân suy thận

Chưa có dữ liệu về các trường hợp nặng (độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút), vì vậy nên thận trọng. Không cần điều chỉnh liều Exforge đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình.

Phải tránh sử dụng thuốc chặn thụ thể angiotensin (ARB) – bao gồm cả valsartan – hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) với aiskiren ở bệnh nhân bị suy thận nặng (tốc độ lọc của cầu thận < 30 ml/phút) (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, tiêu mục sự phong bế kép hệ renin-angiotensin - RAS).

**Bệnh nhân được ghép thận**

Cho đến nay chưa có kinh nghiệm về độ an toàn khi sử dụng Exforge trên bệnh nhân mới đây được ghép thận.

**Bệnh nhân suy gan**

Valsartan hầu hết được bài tiết dưới dạng không đổi qua mật trong khi amlodipine được chuyển hóa mạnh qua gan. Cần thận trọng đặc biệt khi sử dụng Exforge cho bệnh nhân bị suy gan hoặc có các rối loạn tắc nghẽn đường mật (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SANG).

**Phụ mạch**

Phụ mạch, bao gồm sung thành quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường dẫn khí và/hoặc sung mắt, mũi, 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 phụ mạch với các thuốc khác bao gồm cả thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE). Phải ngừng Exforge ngay lập tức ở những bệnh nhân phát triển phụ mạch và không được tái sử dụng Exforge.

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

Nói chung, cần thận trọng khi sử dụng các thuốc chẹn kênh calci bao gồm amlodipine ở bệnh nhân bị suy tim sung huyết nghiêm trọng (độ III-IV theo phân độ chức năng về suy tim của Hội Tim New York - NYHA).

Ở những bệnh nhân mà chức năng thận có thể phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng), việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin có liên quan với thiếu niệu và/hoặc tăng natri huyết tiến triển, và trong những trường hợp hiếm gặp với suy thận cấp và/hoặc tử vong. Đánh giá bệnh nhân suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim nên luôn bao gồm đánh giá chức năng thận.

**Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp**

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

**Bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ và hẹp van 2 lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn**

Cũng như tất cả các thuốc gây giãn mạch khác, cần thận trọng đặc biệt khi sử dụng amlodipine cho những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp van 2 lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

**Phong bế kép hệ renin-angiotensin (RAS)**

Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB), bao gồm cả valsartan, với các thuốc khác phong bế hệ renin-angiotensin như thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) hoặc aliskiren (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, tiểu mục sự phong bế kép hệ renin-angiotensin - RAS).

**Phụ nữ có thai**

Cũng như với bất kỳ loại thuốc nào khác cũng tác động trực tiếp đến hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), không được dùng Exforge ở phụ nữ có thai (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

**PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC**

Độ an toàn của Exforge đã được đánh giá trong 5 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở 5.175 bệnh nhân, 2.613 người trong số này dùng valsartan kết hợp với amlodipine.

Các phản ứng phụ của thuốc hoặc các tác dụng phụ (Bảng 1, Bảng 2 và Bảng 3) được xếp loại theo nhóm tần suất, đầu tiên là thường gặp nhất, sử dụng quy ước sau đây: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100, < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000, < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000, < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000) kể cả các báo cáo riêng lẻ. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng phụ được xếp theo thứ tự độ nghiêm trọng giảm dần.

**Bảng 1 Các phản ứng phụ với Exforge**

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp: Viêm mũi họng, cúm
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>	
Hiếm gặp: Quai mẫn	
<b>Rối loạn mắt</b>	
Hiếm gặp: Rối loạn thị giác	
<b>Rối loạn tâm thần</b>	
Hiếm gặp: Lo âu	
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Thường gặp: Nhức đầu	
Ít gặp: Chóng váng, buồn ngủ, chóng mặt do tư thế, dị cảm	
<b>Rối loạn tai và mũi họng</b>	
Ít gặp: Chóng mặt	
Hiếm gặp: Ò tai	
<b>Rối loạn nhịp tim</b>	
Ít gặp: Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực	
Hiếm gặp: Ngất	

<b>Rối loạn mạch</b>	
Ít gặp: Hạ huyết áp thể đứng	
Hiếm gặp: Hạ huyết áp	
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>	
Ít gặp: Ho, đau họng-thanh quản	
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Ít gặp: Tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng, táo bón, khô miệng	
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Ít gặp: Nổi ban, ban đỏ	
Hiếm gặp: Tăng tiết mồ hôi, ngoại ban, ngứa	
<b>Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết</b>	
Ít gặp: Sung khớp, đau lưng, đau khớp	
Hiếm gặp: Co thắt cơ, cảm giác nặng nề	
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
Hiếm gặp: Tiểu dớt, đa niệu	
<b>Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</b>	
Hiếm gặp: Rối loạn chức năng cương	
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
Thường gặp: Phù, phù mắt, phù ngoại biên, mệt mỏi, đỏ bừng mặt, suy nhược, bừng nóng	

**Thông tin thêm về điều trị phối hợp**

Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng với hoạt chất hoặc giả dược đã hoàn thành, tỷ lệ phù ngoại biên thấp hơn về mặt thống kê ở những bệnh nhân được điều trị dạng phối hợp (5,8%) so với những bệnh nhân dùng đơn trị liệu bằng amlodipine (9%).

**Đánh giá về xét nghiệm**

Rất ít bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị bằng valsartan/amlodipine cho thấy những thay đổi đáng kể về các kết quả xét nghiệm so với mức cơ bản. Có một tỷ lệ hơi cao hơn về natri urê huyết tăng một cách đáng kể ở nhóm dùng amlodipine/valsartan (5,5%) và nhóm dùng đơn trị liệu bằng valsartan (5,5%) so với nhóm dùng giả dược (4,5%).

**Thông tin thêm về các thành phần riêng rẽ**

Các phản ứng phụ đã được báo cáo trước đây khi dùng một trong các thành phần riêng rẽ có thể xảy ra khi dùng Exforge mặc dù không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng.

**Amlodipine**

Các phản ứng phụ bổ sung khác đã được báo cáo khi dùng đơn trị liệu bằng amlodipine, bất kể quan hệ nhân quả với thuốc nghiên cứu, được trình bày trong Bảng 2.

Vì các thử nghiệm lâm sàng với amlodipine được tiến hành trong những điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ các phản ứng phụ đã quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ đã quan sát được trong thực tế.

**Bảng 2 Các phản ứng phụ với đơn trị liệu bằng amlodipine**

<b>Rối loạn mắt</b>	
Ít gặp: Song thị	
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>	
Rất hiếm gặp: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu	
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>	
Rất hiếm gặp: Phản ứng dị ứng	
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Rất hiếm gặp: Tăng đường huyết	
<b>Rối loạn tâm thần</b>	
Ít gặp: Mất ngủ, thay đổi khí sắc	
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Ít gặp: Run, giảm cảm giác, rối loạn vị giác	
Rất hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên, tăng trương lực	
<b>Rối loạn tim</b>	
Rất hiếm gặp: Loạn nhịp, nhịp tim chậm, ngưng nhịp, nhịp nhanh thất, nhồi máu cơ tim	
<b>Rối loạn mạch</b>	
Rất hiếm gặp: Viêm mạch	
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>	
Ít gặp: Khó thở, viêm mũi	
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Ít gặp: Nôn, khô tiêu	
Rất hiếm gặp: Viêm tụy, viêm dạ dày, tăng sản lợi	

<b>Rối loạn gan mật</b>	
Rất hiếm gặp	Viêm gan, vàng da
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Ít gặp	Rụng tóc, ban xuất huyết, da đổi màu, nhạy cảm với ánh sáng
Rất hiếm gặp	Phù mạch, nổi mề đay, ban đỏ đa dạng, hội chứng Steven Johnson
<b>Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết</b>	
Ít gặp	Đau cơ
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
Ít gặp	Rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm
<b>Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</b>	
Ít gặp	Chứng vú to ở nam giới
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	
Ít gặp	Đau, khó chịu, đau ngực
<b>Xét nghiệm</b>	
Ít gặp	Giảm cân, tăng cân
Rất hiếm gặp	Tăng men gan (hầu hết phù hợp với ứ mật)

**Valsartan**

Các phản ứng phụ của thuốc (ADR) đã được báo cáo trong chỉ định tăng huyết áp từ các nghiên cứu lâm sàng, kinh nghiệm hậu mãi và kết quả xét nghiệm được liệt kê dưới đây theo nhóm cơ quan.

Đối với tất cả các phản ứng phụ của thuốc đã được báo cáo từ kinh nghiệm hậu mãi và kết quả xét nghiệm, không thể áp dụng bất kỳ tần suất nào về phản ứng phụ, vì vậy những phản ứng này đã được đề cập là tần suất "không rõ".

**Bảng 3 Các phản ứng phụ của thuốc với đơn trị liệu bằng valsartan**

<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>	
Không rõ	Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>	
Không rõ	Quá mẫn bao gồm cả bệnh huyết thanh
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Không rõ	Tăng kali huyết thanh
<b>Rối loạn mạch</b>	
Không rõ	Viêm mạch
<b>Rối loạn gan mật</b>	
Không rõ	Tăng các trị số về chức năng gan bao gồm cả tăng bilirubin huyết thanh
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Không rõ	Phù mạch, viêm da bóng nước
<b>Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết</b>	
Không rõ	Đau cơ
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
Không rõ	Suy thận, suy giảm chức năng thận, tăng creatinine huyết thanh

Các phản ứng phụ sau đây cũng đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp bất kể mối quan hệ nhân quả với thuốc nghiên cứu: Mất ngủ, giảm đục nặng, viêm họng, viêm mũi, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm virus.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

**Amlodipine**

**Simvastatin:** Sử dụng đồng thời 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. Khuyến cáo giới hạn liều simvastatin còn 20 mg/ngày ở những bệnh nhân đang dùng amlodipine.

**Thuốc ức chế CYP3A4:** Sử dụng đồng thời liều diltiazem 180 mg/ngày với amlodipine 5 mg ở bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp dẫn đến tăng gấp 1,8 lần về mức tiếp xúc toàn thân với amlodipine. Tuy nhiên, các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như ketoconazole, itraconazole, ritonavir) có thể làm tăng nồng độ amlodipine trong huyết tương đến một mức độ lớn hơn diltiazem. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng đồng thời amlodipine với các thuốc ức chế CYP3A4.

**Thuốc gây cảm ứng CYP3A4:** Không có thông tin về tác động của thuốc gây cảm ứng CYP3A4 trên amlodipine về mặt định lượng. Cần theo dõi bệnh nhân về hiệu quả lâm sàng đầy đủ khi amlodipine được dùng đồng thời với thuốc gây cảm ứng CYP3A4.

Trong đơn trị liệu, amlodipine an toàn khi dùng với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, các nitrate tác dụng kéo dài, nitroglycerin ngậm dưới lưỡi, digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, Maslox (hydroxide nhôm dạng gel, magnesi hydroxide và simeticone), cimetidine, thuốc chống viêm không steroid, kháng sinh và thuốc làm giảm glucose huyết dạng uống.

**Valsartan**

Phong bế kép hệ renin-angiotensin (RAS) bằng thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB), thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI), hoặc aliskiren: Việc sử dụng đồng thời các thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB), bao gồm cả valsartan, với các thuốc khác tác động lên hệ renin-angiotensin có liên quan với tăng tỷ lệ hạ huyết áp, tăng kali huyết và các thay đổi về chức năng thận so với đơn trị liệu. Khuyến cáo theo dõi huyết áp, chức năng thận và các chất điện giải ở bệnh nhân đang dùng Exforge và những thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) – bao gồm cả valsartan – hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) với aliskiren ở bệnh nhân bị suy thận nặng (bức độ lọc của cầu thận (GFR) < 30 ml/phút) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) – bao gồm cả valsartan – hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) với aliskiren ở bệnh nhân bị đái tháo đường Type 2 (xem phần CHÔNG CHỈ ĐỊNH).

**Kali:** 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.

**Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm thuốc ức chế chọn lọc Cyclooxygenase-2 (thuốc ức chế COX-2):** Khi sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II với các thuốc NSAID, sự giảm hiệu quả hạ huyết áp có thể xảy ra. Hơn nữa, ở những bệnh nhân cao tuổi, giảm thể tích (bao gồm cả bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu), hoặc có tổn thương chức năng thận, 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. Vì vậy, khuyến cáo theo dõi chức năng thận khi bắt đầu hoặc khi thay đổi liều trị ở bệnh nhân sử dụng valsartan đồng thời với NSAID.

**Lithium:** Tăng có hồi phục nồng độ Lithium trong máu và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời Lithium với các thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể Angiotensin II bao gồm cả Exforge. Do đó, khuyến khích theo dõi cẩn thận nồng độ Lithium trong máu khi dùng kết hợp. Hầu hết thuốc lợi tiểu cũng được sử dụng, nguy cơ ngộ độc Lithium có thể tăng hơn với Exforge.

**Chất vận chuyển:** 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 tiếp xúc toàn thân với valsartan.

Trong đơn trị liệu với valsartan, chưa thấy tương tác thuốc nào có ý nghĩa trên lâm sàng khi dùng với các thuốc sau: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

**PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI (WOBP), PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN**

**Phụ nữ có khả năng mang thai**

Cũng như với bất kỳ loại thuốc nào khác cũng tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), không được dùng Exforge ở phụ nữ dự định có thai. Các chuyên gia y tế khi kê đơn bất kỳ thuốc nào tác động trên hệ RAAS nên tư vấn cho những phụ nữ có khả năng mang thai về nguy cơ tiềm ẩn của những thuốc này trong thai kỳ.

**Phụ nữ có thai**

Cũng như với bất kỳ loại thuốc nào khác cũng tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), không được dùng Exforge ở phụ nữ có thai (xem phần CHÔNG CHỈ ĐỊNH). Do cơ chế tác dụng của các chất đối kháng thụ thể angiotensin II, không thể loại trừ nguy cơ đối với thai. Việc dùng các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE) là nhóm thuốc độc hiệu tác dụng trên

hệ renin-angiotensin-aldosterone) cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ đã được báo cáo gây ra tổn thương và chết thai đang phát triển. Ngoài ra, theo các dữ liệu hồi cứu, việc dùng các chất ức chế men chuyển angiotensin trong 3 tháng đầu của thai kỳ có liên quan với nguy cơ sảy thai và khuyết tật bẩm sinh. Đã có báo cáo về sảy thai tự nhiên, ỉa chảy và rối loạn chức năng thận ở trẻ sơ sinh khi người phụ nữ mang thai vô ý dùng valsartan.

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng với amlodipine ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu với amlodipine trên động vật cho thấy độc tính đối với sự sinh sản ở liều gấp 8 lần liều đã khuyến cáo cho người là 10 mg (xem phần CẢM ỨNG LIU AN TOÀN TIEN LAM SANG). Chưa rõ nguy cơ sảy thai đối với người.

Nếu phát hiện có thai trong thời gian điều trị, phải ngừng dùng Exforge càng sớm càng tốt (xem phần CẢM ỨNG LIU AN TOÀN TIEN LAM SANG).

#### Cho con bú

Chưa rõ có phải valsartan và/hoặc amlodipine được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Valsartan có bài tiết vào sữa của chuột cống cho con bú. Vì vậy không khuyến dùng Exforge đối với những phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ.

#### Khả năng sinh sản

Không có thông tin về tác dụng của amlodipine hoặc valsartan trên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu trên chuột cống không cho thấy bất kỳ tác dụng nào của amlodipine hoặc valsartan trên khả năng sinh sản (xem phần CẢM ỨNG LIU AN TOÀN TIEN LAM SANG).

#### QUẢ LIỀU

Chưa có kinh nghiệm về quả liều Exforge. Triệu chứng chính về quả liều valsartan có thể là hạ huyết áp rõ rệt chóng mặt. Quả liều amlodipine có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức và có thể làm nhịp tim nhanh phần xa. Đã có báo cáo về hạ huyết áp toàn thân rõ rệt và có khả năng kéo dài kể cả dẫn đến sốc với kết cục tử vong.

Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quả liều amlodipine bắt buộc phải hỗ trợ tim mạch tích cực bao gồm cả theo dõi thường xuyên chức năng tim và hô hấp, nâng cao các chất chỉ 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.

Nếu mới dùng thuốc, có thể xem xét gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Sử dụng than hoạt cho những người lĩnh nguyện khỏe mạnh ngay lập tức hoặc tối đa 2 giờ sau khi dùng amlodipine đã cho thấy làm giảm đáng kể sự hấp thu amlodipine.

Tiền tinh mạch calcium gluconate có thể có lợi ích trong việc làm đảo ngược những ảnh hưởng của sự phong bế kênh canxi.

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

#### TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHÍ LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào về tác động trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc được thực hiện. Khi lái xe hay sử dụng máy móc nên tính đến lái xe khi có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

#### ĐƯỢC LÝ LÂM SANG

##### Được lực học (PD)

Exforge 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: amlodipine thuộc nhóm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (Ang II). Sự kết hợp hai thành phần này có tác dụng bổ trợ cho 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.

##### Amlodipine

Thành phần amlodipine của Exforge 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 amlodipine là do tác dụng làm giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu, gây ra giãn kháng lực của mạch máu ngoại biên và giảm huyết áp. Các dữ liệu trên thực nghiệm cho thấy là amlodipine gắn kết với cả vị trí kết hợp với dihydropyridine và không phải dihydropyridine. Tiến trình cơ thất 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, amlodipine 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 catecholamine 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 amlodipine dẫn đến giảm kháng lực 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 về phần đoạn lọc hoặc protein niệu.

Cũng như các thuốc khác chặn kênh calci, 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 amlodipine thường cho thấy tăng nhẹ và chỉ số tim má 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, amlodipine không liên quan với 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 chặn beta cho người.

Amlodipine 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 amlodipine được dùng kết hợp với thuốc chặn 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.

Amlodipine đã cho thấy tác dụng có lợi trên lâm sàng ở những bệnh nhân có cơn đau thắt ngực ổn định kéo dài, đau thắt ngực do co thắt mạch và bệnh động mạch vành đã được ghi nhận bằng chụp mạch máu.

##### 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 làm 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 thiazide 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 chặn các thụ thể hormone khác hoặc chặn 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 phản ứng có hại khác trên lâm sàng.

Valsartan đã được chứng minh làm giảm đáng kể thời gian nằm viện ở bệnh nhân bị suy tim mạn tính (độ II-IV) theo phân loại của Hội Tim New York - NYHA). Lợi ích đạt được nhiều nhất ở bệnh nhân không điều trị chất ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chặn beta. Valsartan còn cho thấy làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch ở những bệnh nhân đã ổn định trên lâm sàng với suy thất trái hoặc rối loạn chức năng thất trái sau khi bị nhồi máu cơ tim.

##### Được động học (PK)

**Sự tuyến tính**

Valsartan và amlodipine cho thấy được động học tuyến tính.

**Amlodipine**

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

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

**Biến đổi sinh học:** Amlodipine được chuyển hóa mạnh (khoảng 90%) ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính.

**Thải trừ:** Sự đào thải amlodipine 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% amlodipine ban đầu và 60% chất chuyển hóa của amlodipine 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 tiếp xúc 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 làm 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.

**Biến đổi sinh học:** Valsartan không được biến đổi đáng kể do chỉ có 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% của 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 ( $t_{1/2}$  < 1 giờ và  $t_{1/2}$  β khoảng 9 giờ). Valsartan chủ yếu được thải dưới dạng không đổi trong phân (khoảng 63% 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.

**Valsartan/Amlodipine**

Sau khi dùng Exforge đường uống, nồng độ đỉnh của valsartan trong huyết tương đạt được sau 3 giờ và nồng độ đỉnh của amlodipine trong huyết tương đạt được sau 6-8 giờ. Tốc độ và mức độ hấp thu Exforge tương đương với sinh khả dụng của valsartan và amlodipine khi được dùng dưới dạng các viên riêng rẽ.

**Các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

**Người cao tuổi**

Thời gian đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipine giống nhau ở người cao tuổi và người trẻ. Ở bệnh nhân cao tuổi, độ thanh thải của amlodipine có xu hướng giảm, làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) và tăng thời gian bán thải.

Mức tiếp xúc toàn thân với valsartan tăng nhẹ ở người cao tuổi khi so với người trẻ, nhưng điều này không cho thấy có bất kỳ ý nghĩa lâm sàng nào. Vì hai thành phần này được dùng nạp rất như nhau ở bệnh nhân trẻ và bệnh nhân cao tuổi, chế độ liều dùng bình thường được khuyến cáo (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

**Suy thận**

Được động học của amlodipine không bị ảnh hưởng đáng kể do suy thận. Không có mối liên quan rõ giữa chức năng thận (được đo bằng độ thanh thải creatinine) và mức tiếp xúc với valsartan (được đo bằng diện tích dưới đường cong) ở những bệnh nhân có các mức độ suy thận khác nhau. Vì vậy, bệnh nhân bị suy thận nhẹ đến trung bình có thể dùng liều khởi đầu thông thường (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và xem thêm phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG).

**Suy gan**

Bệnh nhân suy gan có độ thanh thải amlodipine 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 tiếp xúc với valsartan (được đo

bằng trị số diện tích dưới đường cong) gấp hai lần mức tiếp xúc 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 LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và xem thêm phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG).

**CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG**

Hơn 1400 bệnh nhân tăng huyết áp đã được dùng Exforge 1 lần/ngày trong 2 thử nghiệm có đối chứng với giả dược. Tác dụng chống tăng huyết áp của một liều đơn dạng phối hợp kéo dài trong 24 giờ.

Exforge (amlodipine besylate/valsartan) đã được nghiên cứu trong 2 thử nghiệm có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân tăng huyết áp có huyết áp tâm trương  $\geq$  95 mmHg và < 110 mmHg. Trong nghiên cứu đầu tiên (huyết áp ban đầu là 153/99 mmHg), Exforge ở các liều 5/80 mg, 5/160 mg và 5/320 mg đã làm giảm huyết áp 20-23/14-16 mmHg so với 7/7 mmHg ở nhóm giả dược. Trong nghiên cứu thứ hai (huyết áp ban đầu là 157/99 mmHg), Exforge ở các liều 10/160 mg và 10/320 mg đã làm giảm huyết áp 28/18-19 mmHg so với 13/9 mmHg ở nhóm giả dược.

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 amlodipine/valsartan 10 /160 mg và 62% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine/valsartan 5 /160 mg, so với 53% bệnh nhân vẫn đang điều trị bằng valsartan 160 mg. Sự cộng thêm amlodipine 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 amlodipine 10 mg ở 78% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine/valsartan 10 /160 mg, so với 67% bệnh nhân vẫn đang điều trị bằng amlodipine 10 mg. Sự cộng thêm valsartan 160 mg đã làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương là 2,5/2,1 mmHg so với những bệnh nhân vẫn đang điều trị bằng amlodipine 10 mg duy nhất.

Exforge 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  $\geq$  110 mmHg và < 120 mmHg. Trong nghiên cứu này (huyết áp ban đầu là 171/113 mmHg), chế độ điều trị bằng Exforge 5 /160 mg được chuẩn độ đến 10 /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/hydrochlorothiazide 10 /12,5 mg được chuẩn độ đến 20 /12,5 mg.

Trong các nghiên cứu khác, xác suất đạt được sự kiểm soát huyết áp tâm thu hoặc tâm trương cao hơn với liệu pháp phối hợp khi khởi đầu so với đơn trị liệu bằng valsartan và đơn trị liệu bằng amlodipine ở tất cả các mức huyết áp ban đầu.

Trong 2 nghiên cứu theo dõi dài hạn, hiệu quả của Exforge đã được duy trì trong một năm. Ngưng Exforge đột ngột không liên quan với sự tăng nhanh về huyết áp.

Ở những bệnh nhân mà huyết áp được kiểm soát đầy đủ với amlodipine nhưng bị phù không chấp nhận được, liệu pháp phối hợp có thể đạt được sự kiểm soát huyết áp tương tự với phù ít hơn.

Tuổi, giới và chủng tộc không ảnh hưởng đến đáp ứng với Exforge.

**CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

**Amlodipine/Valsartan**

Trong một loạt các nghiên cứu về an toàn tiền lâm sàng được tiến hành ở một số loài động vật với amlodipine/valsartan, không có phát hiện nào làm loại trừ việc sử dụng liều điều trị của amlodipine/valsartan ở người. Các nghiên cứu trên động vật kéo dài 13 tuần đã được tiến hành với dạng kết hợp amlodipine/valsartan ở chuột và khi dưới sóc, cũng như các nghiên cứu trên chuột cống để điều tra độc tính đối với sự phát triển phôi thai. Trong một nghiên cứu 13 tuần về độc tính dùng đường uống trên chuột cống, đã quan sát thấy viêm tế bào tuyến dạ dày có liên quan với amlodipine/valsartan trên chuột đực ở liều  $\geq$  3148 mg/kg/ngày và trên chuột cái ở liều  $\geq$  7,5/120 mg/kg/ngày. Chưa quan sát thấy tác dụng này trong nghiên cứu 13 tuần trên khi dưới sóc ở bất kỳ liều nào, mặc dù đã quan sát thấy viêm ruột già trên khi dưới sóc chỉ với liều cao (không có tác dụng nào ở liều  $\leq$  5/80 mg/kg/ngày). Các tác dụng phụ về tiêu hóa đã quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng với Exforge ở dạng kết hợp ít gặp hơn so với khi dùng các đơn trị liệu tương ứng.

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi-thai dùng đường uống trên chuột cống với các mức liều amlodipine/valsartan 5:80 mg/kg/ngày, amlodipine/valsartan 10:160 mg/kg/ngày và amlodipine/valsartan 20:320 mg/kg/ngày, đã ghi nhận các ảnh hưởng trên chuột mẹ và thai liên quan với liều trị (chậm phát triển và các thay đổi được ghi nhận về sự hiện diện độc tính đáng kể ở chuột mẹ) với dạng phối hợp liều cao. Mức liều không quan sát thấy tác dụng có hại (NOAEL) về ảnh hưởng đối với phôi-thai là amlodipine/valsartan 10:160 mg/kg/ngày. Những liều này tương ứng gấp 4,3 lần và 2,7 lần mức tiếp xúc toàn thân với thuốc ở người sử dụng liều tối đa khuyến cáo cho người (MRHD) (10/320 mg/60 kg).

Dạng phối hợp amlodipine/valsartan chưa được thử nghiệm về khả năng gây đột biến, gây gây nhiễm sắc thể, hiệu suất sinh sản hoặc khả năng gây ung thư vì không có bằng chứng về bất kỳ tương tác nào giữa 2 hợp chất này.

**Amlodipine**

Dữ liệu an toàn đối với amlodipine cũng đã được thiết lập tốt về cả lâm sàng và tiền lâm sàng. Không quan sát thấy các phát hiện có liên quan trong các nghiên cứu về khả năng gây ung thư, khả năng gây đột biến.

Không có tác dụng trên khả năng sinh sản của chuột cống được điều trị bằng amlodipine (chuột đực trong 64 ngày và chuột cái trong 14 ngày trước khi giao phối) ở các liều đến 10 mg amlodipine/kg/ngày (gấp 8 lần liều tối đa khuyến cáo cho người là 10 mg tính trên cơ sở mg/m<sup>2</sup>, dựa trên cân nặng của bệnh nhân là 50 kg).

Không tìm thấy bằng chứng về khả năng gây quái thai hoặc độc tính phôi-thai khi chuột cống và thỏ mang thai được điều trị bằng amlodipine malate dạng uống với các liều đến 10 mg amlodipine/kg/ngày trong các giai đoạn hình thành các cơ quan chính tương ứng. Tuy nhiên, cơ lữa đã giảm đáng kể (vào khoảng 50%) và số chết lưu trong tử cung giảm đáng kể (khoảng 5 lần). Amlodipine đã cho thấy kéo dài thời gian mang thai và thời gian chuyển dạ trên chuột cống ở liều này.

Amlodipine đã cho các kết quả âm tính khi được thử nghiệm từng thành phần riêng rẽ về khả năng gây đột biến, gây gây nhiễm sắc thể, hiệu suất sinh sản và khả năng gây ung thư.

**Valsartan**

Valsartan đã cho các kết quả âm tính khi được thử nghiệm từng thành phần riêng rẽ về khả năng gây đột biến, gây gây nhiễm sắc thể, hiệu suất sinh sản và khả năng gây ung thư. Trong một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành trên một số loài động vật, không có các phát hiện làm loại trừ việc sử dụng liều điều trị của valsartan ở người. Trong các nghiên cứu về an toàn tiền lâm sàng, liều cao valsartan (200-600 mg/kg thể trọng) đã gây ra trên chuột cống 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 trên cơ sở mg/m<sup>2</sup> (tính toán giả định với liều uống 320 mg/ngày và một bệnh nhân 60 kg). Ở khi đối chiếu với các liều tương tự, các thay đổi là tương tự tuy nặng hơn, đặc biệt là ở những bệnh nhân mà các thay đổi phát triển thành bệnh thận bao gồm cả urê và creatinine tăng. Phi đại tế bào cạnh cầu thận cũng đã gặp ở cả hai loài. Tất cả những thay đổi được xem là gây ra bởi tác dụng dược lý của valsartan tạo ra hạ huyết áp kéo dài, đặc biệt trên khi đười ươi. Đối với các liều điều trị của valsartan ở người, sự phi đại tế bào cạnh cầu thận cũng đã gặp ở cả hai loài. Tất cả những thay đổi được xem là gây ra bởi tác dụng dược lý của valsartan tạo ra hạ huyết áp kéo dài, đặc biệt trên khi đười ươi. Đối với các liều điều trị của valsartan ở người, sự phi đại tế bào cạnh cầu thận cũng đã gặp ở cả hai loài. Tất cả những thay đổi được xem là gây ra bởi tác dụng dược lý của valsartan tạo ra hạ huyết áp kéo dài, đặc biệt trên khi đười ươi. Đối với các liều điều trị của valsartan ở người, sự phi đại tế bào cạnh cầu thận cũng đã gặp ở cả hai loài. Tất cả những thay đổi được xem là gây ra bởi tác dụng dược lý của valsartan tạo ra hạ huyết áp kéo dài, đặc biệt trên khi đười ươi. Đối với các liều điều trị của valsartan ở người, sự phi đại tế bào cạnh cầu thận cũng đã gặp ở cả hai loài. Tất cả những thay đổi được xem là gây ra bởi tác dụng dược lý của valsartan tạo ra hạ huyết áp kéo dài, đặc biệt trên khi đười ươi.

**TƯƠNG KÝ**

Chưa được ghi nhận.

**HẠN DỤNG**

Exforge 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Exforge 10/320 mg: 18 tháng kể từ ngày sản xuất.

**BẢO QUẢN**

Không bảo quản trên 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc để tránh ẩm.

Không dùng Exforge quá hạn sử dụng được ghi "EXP" trên bao bì.

**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC**

Lưu ý: Exforge phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Exforge 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg: Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

Exforge 10/320 mg: Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.

**NHÀ SẢN XUẤT**

Exforge 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg:

Novartis Farmaceutica S.A.

Ronda de Santa Maria 158

08210 Barber del Vallès, Barcelona,

Tây Ban Nha

Exforge 10/320 mg:

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse

CH-4332 Stein, Thụy Sĩ

**Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế**

Ngày phát hành thông tin: Tháng 10, 2013

® = nhãn hiệu đã đăng ký

Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ