https://trungtamthuoc.com/

Rx *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

VALTEAM 10/160

1. TÊN THUỐC: VALTEAM 10/160.

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Không dùng quá liều chỉ định

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 tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nén bao phim VALTEAM 10/160 chứa:

Amlodipine (dưới dạng amlodipine besilate).....10 mg

Valsartan .....160 mg

Thành phần tá dược:

Croscarmellose sodium, Microcrystalline cellulose, Hydroxypropyl cellulose, Colloidal Silicon dioxide, Magnesi stearate, Hydroxypropyl methyl cellulose E15, Polyethylen glycol 6000 (PEG 6000), Bột Talc, Titan dioxyd, Tartrazin Lake, Sunset yellow lake.

4. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim màu vàng, hình caplet, hai mặt trơn, thành và cạnh viên lành lặn.

5. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

VALTEAM 10/160 được chỉ định cho người lớn có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi dùng đơn trị liệu với amlodipine hoặc valsartan.

6. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

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 VALTEAM 10/160.

Liều lượng:

Liều VALTEAM 10/160 được khuyến cáo là 1 viên/ngày.

VALTEAM 10/160 có thể được dùng ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với amlodipine 10 mg hoặc valsartan 160 mg đơn độc.

VALTEAM 10/160 có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

https://trungtamthuoc.com/

Khuyến cáo hiệu chỉnh liều của các thành phần (tức là amlodipine và valsartan) trên từng bệnh nhân trước khi chuyển sang dạng phối hợp liều cố định. Tùy theo tình trạng lâm sàng phù hợp, thì có thể xem xét chuyển trực 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 nén/viên nang riêng rẽ sang VALTEAM 10/160 chứa cùng liều của các thành phần này.

Suy thận:

Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng ở bệnh nhân suy thận nặng. Không cần thiết điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Cần theo dõi nồng độ kali và creatinin ở bệnh nhân suy thận trung bình.

Suy gan:

Chống chỉ định dùng VALTEAM 10/160 ở bệnh nhân suy gan nặng (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Cần thận trọng khi dùng VALTEAM 10/160 cho bệnh nhân suy gan hoặc có các rối loạn tắc nghẽn đường mật (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình không có ứ mật, liều khuyến cáo tối đa là 80 mg valsartan. Khuyến cáo liều dùng amlodipine chưa được thiết lập ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Khi chuyển bệnh nhân suy gan tăng huyết áp đủ điều kiện sang dùng amlodipine hoặc VALTEAM 10/160 nên dùng liều thấp nhất hiện có của amlodipine đơn trị liệu hoặc của thành phần amlodipine 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 amlodipine hoặc VALTEAM 10/160, nên dùng liều thấp nhất hiện có của amlodipine đơn trị liệu hoặc của thành phần amlodipine tương ứng.

Nhóm bệnh nhân trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả của VALTEAM 10/160 ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Nên dùng VALTEAM 10/160 với một ít nước.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Không có yêu cầu đặc biệt.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với hoạt chất, dẫn xuất dihydropyridine hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần Thành phần tá dược.
- Suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật.

https://trungtamthuoc.com/

- Sử dụng VALTEAM 10/160 đồng thời với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tốc độ lọc của cầu thận (GFR) < 60 ml/phút/1,73m^2) (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC).
- Phụ nữ có thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).
- Hạ huyết áp nặng.
- Sốc (bao gồm cả sốc do tim)
- Tắc nghẽn đường thoát của thất trái (ví dụ 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.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Tính an toàn và hiệu quả của amlodipine trong cơn tăng huyết áp kịch phát chưa được thiết lập.

Thai kỳ

Không nên bắt đầu điều trị bằng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA) trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA được coi là thiết yếu, những bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các thuốc điều trị tăng huyết áp thay thế có hồ sơ an toàn đã được thiết lập trong thai kỳ. Khi xác định có thai, cần ngừng ngay việc điều trị bằng AIIRA và nếu phù hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Bệnh giảm natri máu và/hoặc giảm thể tích tuần hoàn:

Đã ghi nhận hạ huyết áp quá mức ở 0,4% bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng được điều trị bằng Amlodipine/Valsartan 10mg/160mg 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 chẹn thụ thể angiotensin, hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra. Khuyến cáo điều chỉnh tình trạng này trước khi dùng VALTEAM 10/160 hoặc phải giám sát y khoa chặt chẽ lúc khởi đầu điều trị.

Nếu xảy ra hạ huyết áp quá mức khi dùng VALTEAM 10/160 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:

https://trungtamthuoc.com/

Cần thận trọng khi dùng VALTEAM 10/160 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 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 <10ml/phút), vì vậy nên thận trọng. Không cần điều chỉnh liều VALTEAM 10/160 đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (GFR>30ml/phút/1,73 m^2). Tuy nhiên, nên theo dõi nồng độ kali và creatinine ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình.

Phải tránh sử dụng 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 (tốc độ lọc của cầu thận < 30ml/phút (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, tiểu 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 VALTEAM 10/160 trên bệnh nhân mới đây được ghép thận.

Bệnh nhân suy gan:

Valsartan hầu hết được thải trừ dưới dạng không đổi qua mật. Thời gian bán hủy của amlodipine kéo dài và trị số AUC (diện tích dưới đường cong) cao hơn ở những bệnh nhân suy chức năng gan; khuyến cáo liều dùng chưa được thiết lập. Cần thận trọng đặc biệt khi sử dụng VALTEAM 10/160 cho bệnh nhân 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 có ứ mật, liều khuyến cáo tối đa là 80 mg valsartan.

Phù mạch:

Phù mạch, bao gồm sưng thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sưng mặt, 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 VALTEAM 10/160 ngay lập tức ở những bệnh nhân phát triển phù mạch và không được tái sử dụng VALTEAM 10/160.

Phù mạch đường ruột

Phù mạch đường ruột đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm valsartan (xem mục 4.8). Những bệnh nhân này có các triệu chứng như đau bụng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Các triệu chứng này cải thiện sau khi ngừng thuốc. Nếu chẩn đoán là phù mạch đường ruột, cần ngưng dùng valsartan và theo dõi bệnh nhân cho đến khi các triệu chứng biến mất hoàn toàn.

Bệnh nhân suy tim/sau nhồi máu cơ tim:

https://trungtamthuoc.com/

Như là hệ quả của sự ức chế hệ renin - angiotensin - aldosteron, thay đổi chức năng thận có thể được dự đoán 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 enzym chuyển angiotensin (ACE) hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin có liên quan với thiểu niệu và/hoặc tăng nitơ 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.

Trong một nghiên cứu dài hạn, đối chứng với giả dược (PRAISE - 2) về amlodipine ở bệnh nhân suy tim độ III và IV theo phân độ chức năng về suy tim của Hội Tim New York (NYHA) có bệnh nguyên không phải thiếu máu cục bộ, amlodipine có liên quan với các báo cáo gia tăng về phù phổi mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ suy tim nặng hơn so với giả dược.

Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc chẹn kênh calci bao gồm amlodipine ở bệnh nhân bị suy tim sung huyết vì những thuốc này có thể làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong trong tương lai.

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.

Cường aldosteron tiên phát:

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

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

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy 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 phối hợp các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) hoặc aliskiren.

Nếu liệu pháp ức chế kép được xem là tuyệt đối cần thiết, cách dùng này chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sỹ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ, thường xuyên chức năng thận, các chất điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

VALTEAM 10/160 chưa được nghiên cứu ở bất kỳ nhóm bệnh nhân nào khác ngoài bệnh nhân tăng huyết áp.

https://trungtamthuoc.com/

Cảnh báo tá dược:

Tartazin lake và Sunset yellow lake: Thuốc này có chứa Tartrazin (E102) và Sunset Yellow FCF (E110). Các chất này có thể gây phản ứng dị ứng.

Hàm lượng natri: Thuốc này có chứa 0,78 mg natri, ít hơn 1mmol (23mg)/ liều, có nghĩa là về cơ bản được coi là "không chứa natri"

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ

Tương tác chung đối với phối hợp

Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc đã được thực hiện với VALTEAM 10/160 và các thuốc khác.

Lưu ý khi sử dụng đồng thời:

Các thuốc điều trị tăng 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.

Tương tác liên quan đến Amlodipine

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời:

Bưởi chùm hoặc nước bưởi chùm

Không khuyến cáo sử dụng amlodipine cùng với bưởi hoặc nước ép bưởi do sinh khả dụng của amlodipine có thể tăng ở một số bệnh nhân, dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời

Thuốc ức chế CYP3A4:

Sử dụng amlodipine đồng thời với các thuốc ức chế mạnh hoặc ức chế trung bình CYP3A4 (thuốc ức chế protease, thuốc chống nấm nhóm azol, thuốc nhóm macrolid như erythromycin hoặc clarythromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể gây tăng đáng kể nồng độ amlodipine trong huyết tương. Sự thay đổi dược động học này có thể rõ rệt hơn ở người cao tuổi. Do đó, cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều khi cần thiết.

Thuốc gây cảm ứng CYP3A4

Việc dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng CYP3A4 (như thuốc chống co giật: *carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone; rifampicin*; hoặc thảo dược *Hypericum perforatum*) có thể làm thay đổi nồng độ amlodipine trong huyết tương. Do đó, cần theo dõi huyết áp và cân nhắc điều chỉnh liều trong quá trình dùng phối hợp cũng như sau khi ngưng thuốc, đặc biệt khi dùng với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh (như *rifampicin, Hypericum perforatum*).

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 20mg/ngày ở những bệnh nhân đang dùng amlodipine.

https://trungtamthuoc.com/

Dantrolen (tiêm truyền)

Ở động vật, rung thất và trụy tim mạch gây tử vong đã được quan sát thấy liên quan với tăng kali máu sau khi dùng verapamil và dantrolen đường tĩnh mạch. Do nguy cơ tăng kali máu, khuyến cáo tránh dùng đồng thời các thuốc chẹn kênh calci như amlodipine ở những bệnh nhân dễ bị tăng thân nhiệt ác tính và trong xử trí tăng thân nhiệt ác tính.

Tacrolimus

Có nguy cơ tăng nồng độ tacrolimus trong máu khi dùng đồng thời với amlodipine. Để tránh độc tính của tacrolimus, cần theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều nếu cần khi bệnh nhân đang điều trị bằng tacrolimus được chỉ định thêm amlodipine.

Cần lưu ý khi sử dụng đồng thời

Trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, amlodipine 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

Lithium: đã có báo cáo về sự gia 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 valsartan. Do đó, cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong máu khi dùng kết hợp. Nếu một thuốc lợi tiểu cũng được sử dụng, nguy cơ ngộ độc lithium có thể tăng thêm khi sử dụng VALTEAM 10/160.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali, muối thay thế có chứa kali và các chất khác có thể làm tăng nồng độ 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.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời

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

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, việc phối hợp này có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận và tăng kali máu. Vì vậy, cần theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân sử dụng valsartan đồng thời với NSAID, đồng thời đảm bảo tình trạng bù dịch đầy đủ cho bệnh nhân.

Chất ức chế các chất vận chuyển hấp thu (rifampicin, ciclosporin) hoặc 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

https://trungtamthuoc.com/

kết hợp các thuốc ức chế chất vận chuyển vào (ví dụ như rifampin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra (ví dụ như ritonavir) có thể làm tăng mức tiếp xúc toàn thân với valsartan.

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 (ví dụ như rifampin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra (ví dụ như ritonavir) có thể làm tăng mức tiếp xúc toàn thân với 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 tỉ 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 VALTEAM 10/160 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 (tốc 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 CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

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: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Tính tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với thuốc khác.

10. PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có thai

Amlodipine

Tính an toàn của amlodipine trên phụ nữ mang thai chưa được xác lập. Trong các nghiên cứu trên động vật, độc tính trên sinh sản đã được ghi nhận ở liều cao. Việc sử dụng amlodipine trong thai kỳ chỉ được khuyến cáo khi không có lựa chọn điều trị an toàn hơn và khi tình trạng bệnh lý của người mẹ có thể gây nguy cơ lớn hơn cho cả 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. Chống chỉ định sử dụng AIIRAs trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

https://trungtamthuoc.com/

Các dữ liệu dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai khi tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển (ACEI) trong ba tháng đầu thai kỳ vẫn chưa kết luận được chắc chắn; tuy nhiên, không thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ tăng nhẹ. Mặc dù chưa có dữ liệu dịch tễ học có đối chứng về nguy cơ của AIIRAs, nguy cơ tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này.

Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRAs là thực sự cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên được chuyển sang điều trị bằng thuốc hạ huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn trong thai kỳ. Khi phát hiện có thai, cần ngừng điều trị bằng AIIRAs ngay lập tức và nếu thích hợp, chuyển sang liệu pháp thay thế.

Tiếp xúc với AIIRAs trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba được biết có thể gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiểu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

Nếu bệnh nhân đã sử dụng AIIRAs từ tam cá nguyệt thứ hai trở đi, nên tiến hành siêu âm để kiểm tra chức năng thận và hộp sọ của thai nhi.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã sử dụng AIIRAs trong thai kỳ cần được theo dõi chặt chẽ để phát hiện hạ huyết áp.

Cho con bú

Amlodipine được bài tiết vào sữa mẹ. Tỷ lệ liều của mẹ mà trẻ bú mẹ nhận được ước tính với phạm vi phân tán từ 3–7%, tối đa là 15%. Tác động của amlodipine trên trẻ bú mẹ hiện chưa được biết rõ. Hiện không có thông tin về việc sử dụng VALTEAM 10/160 trong thời kỳ cho con bú. Do đó, không khuyến cáo sử dụng VALTEAM 10/160 ở phụ nữ đang cho con bú, và nên ưu tiên lựa chọn các điều trị thay thế có hồ sơ an toàn được thiết lập rõ ràng hơn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non bằng sữa mẹ.

Khả năng sinh sản ở nam và nữ giới

Hiện chưa có nghiên cứu lâm sàng nào về ảnh hưởng của VALTEAM 10/160 đối với khả năng sinh sản.

Valsartan

Valsartan không gây ảnh hưởng bất lợi đến khả năng sinh sản của chuột cống đực và cái khi dùng đường uống với liều lên tới 200 mg/kg/ngày. Liều này tương đương khoảng 6 lần liều tối đa khuyến cáo trên người tính theo mg/m² (với giả định liều uống 320 mg/ngày ở bệnh nhân 60 kg).

Amlodipine

Một số thay đổi hóa sinh có thể hồi phục ở đầu tinh trùng đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân điều trị bằng thuốc chẹn kênh calci. Dữ liệu lâm sàng hiện có vẫn chưa đủ để kết luận về ảnh hưởng của amlodipine đối với khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu trên chuột, amlodipine gây ảnh hưởng bất lợi đến khả năng sinh sản của chuột đực.

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

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân sử dụng VALTEAM 10/160 cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc do có thể xuất hiện chóng mặt hoặc mệt mỏi.

Amlodipine có thể ảnh hưởng nhẹ đến vừa đối với khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Trong trường hợp bệnh nhân gặp các triệu chứng như chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn trong quá trình điều trị với amlodipine, khả năng phản ứng có thể bị suy giảm.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Tính an toàn của Amlodipine/Valsartan đã được đánh giá qua năm nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với tổng số 5.175 bệnh nhân, trong đó có 2.613 bệnh nhân được điều trị bằng phối hợp valsartan và amlodipine. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất hoặc có ý nghĩa lâm sàng quan trọng bao gồm: Viêm mũi họng, cúm, phản ứng quá mẫn, đau đầu, ngất, hạ huyết áp tư thế, phù, phù lõm, phù mặt, phù ngoại vi, mệt mỏi, bừng mặt, suy nhược, cơn bốc hỏa.

Bảng danh mục các phản ứng phụ

Các phản ứng bất lợi của thuốc hoặc các tác dụng phụ được xếp loại theo nhóm tần suất, phản ứng 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.

MedDRA Phân loại theo hệ thống cơ quan	**Phản ứng phụ**	**Tần suất**		
		Amlodipine + Valsartan	**Amlodipine**	**Valsartan**
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi họng	Thường gặp	--	--
	Cúm	Thường gặp	--	--
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm hemoglobin và huyết cầu	--	--	Không rõ
	Giảm bạch cầu	--	Rất hiếm	--
	Giảm bạch cầu trung tính,	--	--	Không rõ
	Giảm tiểu cầu, đôi khi kèm theo ban xuất huyết	--	Rất hiếm	Không rõ
Rối loạn hệ miễn dịch	Mẫn cảm	Hiếm	Rất hiếm	Không rõ
Rối loạn dinh dưỡng	Tăng đường huyết	--	Rất hiếm	--
	Hạ natri máu	Không thường	--	--

https://trungtamthuoc.com/

và chuyển hóa		gặp		
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	--	Không thường gặp	--
	Lo lắng	Hiếm	--	--
	Mất ngủ/rối loạn giấc ngủ	--	Không thường gặp	--
	Tâm trạng thất thường	--	Không thường gặp	--
	Nhầm lẫn	--	Hiếm	--
Rối loạn hệ thần kinh	Rối loạn phối hợp	Không thường gặp	--	--
	Chóng mặt	Không thường gặp	Thường gặp	--
	Chóng mặt do thay đổi tư thế	Không thường gặp	--	--
	Rối loạn vị giác	--	Không thường gặp	--
	Hội chứng ngoại tháp	--	Không rõ	--
	Đau đầu	Thường gặp	Thường gặp	--
	Tăng trương lực	--	Rất hiếm	--
	Dị cảm	Không thường gặp	Không thường gặp	--
	Bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh	--	Rất hiếm	--
	Buồn ngủ	Không thường gặp	Thường gặp	--
	Ngất	--	Không thường gặp	--
	Run	--	Không thường gặp	--
	Giảm cảm giác	--	Không thường gặp	--
Rối loạn mắt	Rối loạn thị giác	Hiếm	Không thường	--

https://trungtamthuoc.com/

			gặp	
	Suy giảm thị lực	Không thường gặp	Không thường gặp	--
Rối loạn tai và mê đạo	Viêm tai	Hiếm	Không thường gặp	--
	Chóng mặt	Không thường gặp	--	Không thường gặp
Rối loạn tim	Hồi hộp	Không thường gặp	Thường gặp	--
	Ngất	Hiếm	--	--
	Nhịp tim nhanh	Không thường gặp	--	--
	Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)	--	Rất hiếm	--
	Nhồi máu cơ tim	--	Rất hiếm	--
Rối loạn mạch	Đỏ mặt	--	Thường gặp	--
	Hạ huyết áp	Hiếm	Không thường gặp	--
	Hạ huyết áp thể đứng	Không thường gặp	--	--
	Viêm mạch	--	Rất hiếm	Không rõ
Rối loạn trung thất và lồng ngực	Ho	Không thường gặp	Rất hiếm	Không thường gặp
	Khó thở	--	Không thường gặp	--
	Đau hầu họng	Không thường gặp	--	--
	Viêm mũi	--	Không thường gặp	--
Rối loạn dạ dày ruột	Đau bụng, đau thượng vị	Không thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp
	Thay đổi thói quen đại tiện	--	Không thường	--

https://trungtamthuoc.com/

			gặp	
	Táo bón	Không thường gặp	--	--
	ỉa chảy	Không thường gặp	Không thường gặp	--
	Khô miệng	Không thường gặp	Không thường gặp	--
	Khó tiêu	--	Không thường gặp	--
	Viêm dạ dày	--	Rất hiếm	--
	Tăng sản nướu	--	Rất hiếm	--
	Buồn nôn	Không thường gặp	Thường gặp	--
	Viêm tụy	--	Rất hiếm	--
	Nôn mửa	--	Không thường gặp	--
	Phù mạch ruột	--	--	Very rare
Rối loạn gan mật	Xét nghiệm chức năng gan bất thường, bao gồm tăng bilirubin máu.	--	Rất hiếm *	Không rõ
	Viêm gan	--	Rất hiếm	--
	Ứ mật trong gan, vàng da	--	Rất hiếm	--
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc	--	Không thường gặp	--
	Phù mạch	--	Rất hiếm	Không rõ
	Viêm da bóng nước	--	--	Không rõ
	Ban đỏ	Không thường gặp	--	--
	Hồng ban đa dạng	--	Rất hiếm	--
	Phát ban toàn thân	Hiếm	Không thường gặp	--
	Tăng tiết mồ hôi	Hiếm	Không thường gặp	--

https://trungtamthuoc.com/

	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	--	Không thường gặp	--
	Ngứa	Hiếm	Không thường gặp	Không rõ
	Ban xuất huyết	--	Không thường gặp	--
	Phát ban	Không thường gặp	Không thường gặp	Không rõ
	Da đổi màu	--	Không thường gặp	--
	Mề đay và các dạng phát ban khác	--	Rất hiếm	--
	Viêm da tróc vảy	--	Rất hiếm	--
	Hội chứng Stevens-Johnson	--	Rất hiếm	--
	Phù Quinck	--	Rất hiếm	--
	Hoại tử biểu bì do độc tố	--	Không rõ	--
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau khớp	Không thường gặp	Không thường gặp	--
	Đau lưng	Không thường gặp	Không thường gặp	--
	Sưng khớp	Không thường gặp	--	--
	Co thắt cơ	Hiếm	Không thường gặp	--
	Đau cơ	--	Không thường gặp	Không rõ
	Sưng mắt cá	--	Thường gặp	--
	Cảm giác nặng nề	Hiếm	--	--
Rối loạn thận và tiết niệu	Tăng creatinine máu	--	--	Không rõ
	Rối loạn tiểu tiện	--	Không thường gặp	--
	Tiểu đêm	--	Không thường gặp	--

https://trungtamthuoc.com/

	Tiểu dắt	Hiếm	Không thường gặp	--
	Tiểu nhiều	Hiếm	--	--
	Suy thận và suy giảm chức năng thận	--	--	Không rõ
Rối loạn sinh dục và vú	Bất lực	--	Không thường gặp	--
	Rối loạn cương dương	Hiếm	--	--
	Nữ hóa tuyến vú ở nam giới	--	Không thường gặp	--
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Suy nhược	Thường gặp	Không thường gặp	--
	Khó chịu, mệt mỏi chung	--	Không thường gặp	--
	Mệt mỏi	Thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp
	Phù mặt	Thường gặp	--	--
	Bốc hỏa, đỏ bừng mặt	Thường gặp	--	--
	Đau ngực không do tim	--	Không thường gặp	--
	Phù	Thường gặp	Thường gặp	--
	Phù ngoại biên	Thường gặp	--	--
	Đau	--	Không thường gặp	--
	Phù lõm	Thường gặp	--	--
Xét nghiệm	Tăng kali máu	--	--	Không rõ
	Tăng cân	--	Không thường gặp	--
	Giảm cân	--	Không thường gặp	--

(*) Phần lớn phù hợp với tình trạng ứ mật.

Thông tin bổ sung về phối hợp thuốc

Phù ngoại vi, một tác dụng phụ đã được biết đến của amlodipine, nhìn chung được ghi nhận với tỷ lệ thấp hơn ở những bệnh nhân dùng phối hợp amlodipine/valsartan so với những người chỉ dùng

https://trungtamthuoc.com/

amlodipine đơn độc. Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng, tỷ lệ phù ngoại vi theo liều dùng được ghi nhận như sau:

Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân gặp phù ngoại vi		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipine (mg)	0	3.0	5.5	2.4	1.6	0.9
	2.5	8.0	2.3	5.4	2.4	3.9
	5	3.1	4.8	2.3	2.1	2.4
	10	10.3	NA	NA	9.0	9.5

Tỷ lệ trung bình của phù ngoại vi khi sử dụng phối hợp amlodipine/valsartan (tính đồng đều giữa các mức liều) là 5.1%.

Thông tin bổ sung về từng thành phần đơn lẻ

Các phản ứng có hại đã từng được báo cáo với một trong các thành phần riêng lẻ (amlodipine hoặc valsartan) cũng có thể là các phản ứng có hại tiềm tàng của amlodipine/valsartan, ngay cả khi chưa được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc trong giai đoạn hậu mãi.

Amlodipine

Thường gặp	Buồn ngủ, chóng mặt, hồi hộp đánh trống ngực, đau bụng, buồn nôn, phù mắt cá chân.
Ít gặp	Mất ngủ, thay đổi tâm trạng (bao gồm lo âu), trầm cảm, run, rối loạn vị giác, ngất, giảm cảm giác, rối loạn thị giác (bao gồm nhìn đôi), ù tai, hạ huyết áp, khó thở, viêm mũi, nôn, khó tiêu, rụng tóc, ban xuất huyết, thay đổi màu da, tăng tiết mồ hôi, ngứa, phát ban, đau cơ, chuột rút cơ, đau, rối loạn tiểu tiện, tiểu nhiều lần, bất lực, chứng to vú ở nam, đau ngực, mệt mỏi, tăng cân, sụt cân.
Hiếm gặp	Lú lẫn.
Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, phản ứng dị ứng, tăng đường huyết, tăng trương lực cơ, bệnh lý thần kinh ngoại biên, nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim (bao gồm nhịp chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ), viêm mạch, viêm tụy, viêm dạ dày, phì đại lợi, viêm gan, vàng da, tăng men gan (*phần lớn phù hợp với ứ mật*), phù mạch, hồng ban đa dạng, mày đay, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, phù Quincke, phản ứng nhạy cảm ánh sáng.
Chưa rõ tần suất	Hoại tử biểu bì nhiễm độc

(*) Phần lớn phù hợp với tình trạng ứ mật.

Các trường hợp ngoại tháp hiếm gặp đã được báo cáo khi dùng amlodipine.

https://trungtamthuoc.com/

Valsartan

- **Chưa rõ tần suất**: giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, tăng kali máu, tăng men gan (bao gồm tăng bilirubin máu), suy thận và tổn thương chức năng thận, tăng creatinin máu, phù mạch, đau cơ, viêm mạch, phản ứng quá mẫn (bao gồm cả hội chứng giống bệnh huyết thanh)

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

13. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Triệu chứng

Hiện chưa có dữ liệu về quá liều VALTEAM 10/160. Triệu chứng chính có thể gặp khi quá liều valsartan là hạ huyết áp rõ rệt kèm theo chóng mặt.

Quá liều amlodipine có thể gây giãn mạch ngoại vi quá mức và có khả năng gây nhịp tim nhanh phản xạ. Đã có báo cáo về tình trạng hạ huyết áp toàn thân nghiêm trọng và kéo dài, bao gồm cả sốc có thể dẫn đến tử vong, liên quan đến amlodipine.

Phù phổi không do tim đã được ghi nhận hiếm gặp như một hậu quả của quá liều amlodipine, có thể khởi phát muộn (trong vòng 24–48 giờ sau khi uống) và có thể cần hỗ trợ hô hấp. Các biện pháp hồi sức sớm (bao gồm bù dịch quá mức) nhằm duy trì tưới máu và cung lượng tim có thể là yếu tố góp phần thúc đẩy biến chứng này.

Xử trí

Nếu bệnh nhân mới uống thuốc, có thể cân nhắc gây nôn hoặc rửa dạ dày. Việc sử dụng than hoạt tính ở các tình nguyện viên khỏe mạnh ngay lập tức hoặc trong vòng hai giờ sau khi uống amlodipine đã được chứng minh là làm giảm đáng kể sự hấp thu amlodipine.

Trường hợp quá liều VALTEAM 10/160 gây hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng cần được điều trị hỗ trợ tim mạch tích cực, bao gồm theo dõi thường xuyên chức năng tim và hô hấp, kê cao chi, theo dõi thể tích dịch tuần hoàn và lượng nước tiểu. Có thể sử dụng thuốc co mạch để phục hồi trương lực mạch và huyết áp, với điều kiện không có chống chỉ định đối với thuốc này.

Tiêm tĩnh mạch calcium gluconate có thể có lợi trong việc đảo ngược tác dụng của thuốc chẹn kênh calci.

Cả valsartan và amlodipine đều khó được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin: chất đối kháng angiotensin II dạng phối hợp: chất đối kháng angiotensin II và thuốc chẹn kênh canxi.

Mã ATC: C09DB01.

https://trungtamthuoc.com/

VALTEAM 10/160 kết hợp hai hợp chất điều trị 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 vận calci và valsartan thuộc nhóm thuốc đối vận thụ thể angiotensin II (Ang II). Sự kết hợp hai thành phần này có tác dụng bổ trợ cho tác dụng điều trị tăng huyết áp, làm giảm huyết áp đến một mức độ mạnh hơn so với khi dùng mỗi thành phần đơn độc.

Valsartan

Valsartan là một chất đối vận 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 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 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 điều trị tăng huyết áp xảy ra trong vòng 2 giờ và sự giảm huyết áp đạt đỉnh trong vòng 4-6 giờ. Tác dụng điều trị 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.

Trên bệnh nhân suy tim mạn tính (NYHA độ II - IV), 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 chẹn beta. Ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim, valsartan còn cho thấy làm giảm tỷ lệ tử vong

https://trungtamthuoc.com/

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.

Amlodipine/Valsartan

Sự phối hợp giữa amlodipine và valsartan cho thấy hiệu quả giảm huyết áp mang tính cộng hợp phụ thuộc liều trong toàn bộ khoảng liều điều trị. Tác dụng hạ huyết áp của một liều đơn lẻ phối hợp kéo dài trong 24 giờ.

Các thử nghiệm đối chứng với giả dược

Hơn 1.400 bệnh nhân tăng huyết áp đã được điều trị với Amlodipine/Valsartan một lần mỗi ngày trong hai thử nghiệm đối chứng với giả dược. Các bệnh nhân trưởng thành mắc tăng huyết áp nguyên phát mức độ nhẹ đến vừa (huyết áp tâm trương khi ngồi ≥95 và <110 mmHg) đã được đưa vào nghiên cứu. Những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao – suy tim, đái tháo đường typ I và typ II không kiểm soát tốt, tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ trong vòng một năm – đã bị loại khỏi nghiên cứu.

Các thử nghiệm có đối chứng với thuốc đối chiếu trên bệnh nhân không đáp ứng đơn trị liệu

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với thuốc đối chiếu và thiết kế nhóm song song cho thấy tỷ lệ đạt huyết áp mục tiêu (huyết áp tâm trương khi ngồi ở thời điểm đáy <90 mmHg vào cuối nghiên cứu) ở những bệnh nhân không kiểm soát đầy đủ với valsartan 160 mg đơn trị là: 75% ở nhóm được điều trị bằng amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg; 62% ở nhóm dùng amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg so sánh với 53% ở nhóm tiếp tục dùng valsartan 160 mg đơn trị.

Việc bổ sung amlodipine 10 mg và 5 mg mang lại mức giảm huyết áp tâm thu/tâm trương thêm lần lượt là 6,0/4,8 mmHg và 3,9/2,9 mmHg, so với nhóm chỉ tiếp tục dùng valsartan 160 mg.

Một nghiên cứu khác, cũng với thiết kế tương tự (đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng hoạt chất, nhóm song song), được tiến hành trên các bệnh nhân không kiểm soát đầy đủ với amlodipine 10 mg đơn trị, cho thấy: 78% bệnh nhân dùng amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg đạt huyết áp mục tiêu so sánh với 67% ở nhóm tiếp tục dùng amlodipine 10 mg đơn trị.

Việc bổ sung valsartan 160 mg giúp giảm thêm 2,9/2,1 mmHg huyết áp tâm thu/tâm trương so với nhóm chỉ dùng amlodipine 10 mg.

Nghiên cứu ở bệnh nhân tăng huyết áp mức độ nặng

Amlodipine/Valsartan cũng được đánh giá trong một nghiên cứu đối chứng hoạt chất trên 130 bệnh nhân tăng huyết áp có huyết áp tâm trương khi ngồi trung bình từ ≥110 mmHg đến <120 mmHg. Trong nghiên cứu này (huyết áp nền trung bình là 171/113 mmHg), phác đồ Amlodipine/Valsartan 5 mg/160 mg tăng liều đến 10 mg/160 mg làm giảm huyết áp khi ngồi 36/29 mmHg, so với 32/28 mmHg ở nhóm dùng lisinopril/hydrochlorothiazide 10 mg/12,5 mg tăng liều đến 20 mg/12,5 mg.

Trong hai nghiên cứu theo dõi lâu dài, tác dụng của **Amlodipine/Valsartan** đã được duy trì trong hơn một năm. Việc ngừng sử dụng đột ngột **Amlodipine/Valsartan** không liên quan đến việc huyết áp tăng nhanh.

https://trungtamthuoc.com/

Các yếu tố như tuổi, giới tính, chủng tộc hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI) (≥30 kg/m², <30 kg/m²) không ảnh hưởng đến đáp ứng của bệnh nhân với Amlodipine/Valsartan.

Amlodipine/Valsartan chưa được nghiên cứu trên bất kỳ nhóm bệnh nhân nào ngoài tăng huyết áp. Valsartan đã được nghiên cứu trên bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim và suy tim. Amlodipine đã được nghiên cứu trên bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính, đau thắt ngực do co thắt mạch vành và bệnh lý mạch vành đã được xác định qua hình ảnh động mạch vành.

Amlodipine:

Thành phần amlodipine của VALTEAM 10/160 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 giảm 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 co thắt cơ tim và cơ trơn mạch máu phụ thuộc vào sự đi 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 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 amlodipine 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, 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 chẹn 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 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 và tử vong, gọi là Nghiên cứu Điều trị Hạ Huyết Áp và Giảm Mỡ Máu để Ngăn Ngừa Nhồi Máu Cơ Tim (ALLHAT), đã được thực hiện để so sánh các liệu pháp mới hơn: amlodipine 2.5-10 mg/ngày (chẹn kênh canxi) hoặc lisinopril 10-40 mg/ngày (ức

https://trungtamthuoc.com/

chế men chuyển) như liệu pháp đầu tay so với chlorthalidone 12.5-25 mg/ngày (thuốc lợi tiểu thiazide) trong điều trị tăng huyết áp mức độ nhẹ đến trung bình.

Tổng cộng có 33.357 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 tuổi trở lên được phân nhóm ngẫu nhiên và theo dõi trung bình 4,9 năm. Các bệnh nhân có ít nhất một yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch vành, bao gồm: nhồi máu cơ tim trước đây hoặc đột quỵ (>6 tháng trước khi nhập viện) hoặc có tài liệu chứng minh các bệnh lý tim mạch xơ vữa khác (51,5% tổng số bệnh nhân), tiểu đường type 2 (36,1%), cholesterol HDL thấp <35 mg/dl hoặc <0.906 mmol/l (11,6%), tăng gánh thất trái chẩn đoán qua điện tâm đồ hoặc siêu âm tim (20,9%), hút thuốc lá hiện tại (21,9%).

Chỉ tiêu chính là sự kết hợp giữa tử vong do bệnh tim mạch vành và nhồi máu cơ tim không chết. Không có sự khác biệt đáng kể về chỉ tiêu chính giữa liệu pháp amlodipine và liệu pháp chlorthalidone: tỷ lệ rủi ro (RR) 0,98, khoảng tin cậy 95% (0,90-1,07), p=0,65. Trong các chỉ tiêu phụ, tỷ lệ suy tim (một thành phần của chỉ tiêu kết hợp bệnh tim mạch) cao hơn đáng kể ở nhóm amlodipine so với nhóm chlorthalidone (10,2% so với 7,7%, RR 1,38, khoảng tin cậy 95% [1,25-1,52], p<0,001). Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về tử vong do mọi nguyên nhân giữa liệu pháp amlodipine và liệu pháp chlorthalidone (RR 0,96, khoảng tin cậy 95% [0,89-1,02], p=0,20).

Valsartan

Valsartan là một chất đối vận 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 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 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.

https://trungtamthuoc.com/

Ở hầu hết bệnh nhân, sau khi dùng một liều đơn đường uống, khởi phát tác dụng điều trị tăng huyết áp xảy ra trong vòng 2 giờ và sự giảm huyết áp đạt đỉnh trong vòng 4-6 giờ. Tác dụng điều trị 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.

Khác: thuốc chặn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (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 nghiên cứu việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển ACE với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (ARB).

ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh lý mạch máu não, hoặc bệnh tiểu đường type 2 đi kèm với tổn thương cơ quan đích. **VA NEPHRON-D** là nghiên cứu trên bệnh nhân tiểu đường type 2 và bệnh thận do tiểu đường.

Các nghiên cứu này cho thấy không có tác dụng lợi ích đáng kể đối với các kết quả về thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi có sự gia tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp so với điều trị đơn trị liệu. Với các đặc tính dược lý tương tự của chúng, những kết quả này cũng có giá trị đối với các thuốc ức chế ACE và ARB khác.

Do đó, các thuốc ức chế ACE và ARB không nên được sử dụng đồng thời ở bệnh nhân có bệnh thận do tiểu đường (xem phần 4.4).

ALTITUDE (Nghiên cứu Aliskiren trong Bệnh Tiểu Đường Type 2 với Các Kết Quả Tim Mạch và Thận) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc thêm aliskiren vào liệu pháp chuẩn với thuốc ức chế men chuyển ACE hoặc ARB cho bệnh nhân tiểu đường type 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã bị dừng lại sớm do có nguy cơ tăng các kết quả bất lợi. Tử vong do tim mạch và đột quỵ đều xuất hiện thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược, và các tác dụng bất lợi, tác dụng bất lợi nghiêm trọng đáng chú ý (tăng kali máu, hạ huyết áp và suy thận) được báo cáo nhiều hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự tuyến tính

Valsartan và amlodipine cho thấy dược 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.

https://trungtamthuoc.com/

Phân bố: Thể tích phân bố khoảng 21 lít/kg. Các nghiên cứu *in vitro* với amlodipine cho thấy khoảng 97,5% thuốc trong tuần hoàn gắn kết với protein huyết tương. Amlodipine đi qua nhau thai và được bài tiết vào sữa mẹ.

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 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.

Biến đổi sinh học: Valsartan không được biến đổi 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% 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 ($t_{1/2}$ α < 1 giờ và $t_{1/2}$ β khoảng 9 giờ). Valsartan chủ yếu được thải dưới dạng không đổi 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.

Valsartan/Amlodipine

Sau khi dùng VALTEAM 10/160 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 VALTEAM 10/160 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

https://trungtamthuoc.com/

Nhóm trẻ em (dưới 18 tuổi)

Không có dữ liệu dược động học có sẵn đối với nhóm trẻ em.

Bệnh nhân cao tuổi (65 tuổi trở lên)

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 hủy.

AUC trung bình hệ thống của valsartan ở người cao tuổi cao hơn 70% so với người trẻ tuổi, vì vậy cần thận trọng khi tăng liều.

Suy thận

Dược động học của amlodopine không bị ảnh hưởng đáng kể do suy thận. Như mong đợi đối với một hợp chất mà độ thanh thải qua thận chiếm chỉ 30% tổng độ thanh thải trong huyết tương, 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 TRỌNG).

Suy gan

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng amlodipine ở bệnh nhân suy gan rất hạn chế. 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 TRỌNG).

16. 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 khỉ đuôi 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 đúng 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 ≥ 3/48 mg/kg/ngày và trên chuột cái ở liều ≥ 7.5/120 mg/kg/ngày. Chưa quan sát thấy tác dụng này trong nghiên cứu 13 tuần trên khỉ đuôi sóc ở bất kỳ liều nào, mặc dù đã quan sát thấy viêm ruột già trên khỉ đuôi sóc chỉ với liều cao (không có tác dụng nào ở liều ≤ 5/80 mg/kg/ngày). Các tác dụng phụ về tiêu hóa đã quan sát thấy

https://trungtamthuoc.com/

trong các thử nghiệm lâm sàng với Amlodipine 10 mg/Valsartan 160 mg ở dạng kết hợp ít gặp hơn so với khi dùng các đơn trị liệu tương ứng.

Dạng phối hợp amlodipine/valsartan chưa được thử nghiệm về khả năng gây đột biến, gây gãy 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/kg/ngày (gấp 8 lần liều tối đa khuyến cáo cho người là 10 mg tính trên cơ sở mg/m^2, dựa trên cân nặng của bệnh nhân là 50 kg).

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

Valsartan

Dữ liệu tiền lâm sàng từ các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính với gen, khả năng gây ung thư và ảnh hưởng trên khả năng sinh sản cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào trên người.

Dược lý an toàn và độc tính dài hạn: Trong một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành trên một số loài động vật, không có các phát hiện lâm 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/ngày) 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 (Nitơ urê huyết 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 theo cách tính liều theo mg/m^2 (tính toán giả định với liều uống 320 mg/ngày trên bệnh nhân 60 kg). Ở khỉ đuôi sóc với các liều tương ứng, 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 nitơ urê máu và creatinine tăng. Phì 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 khỉ đuôi sóc. Đối với các liều điều trị của valsartan ở người, sự phì đại tế bào cạnh cầu thận dường như không có bất kỳ liên quan nào.

Độc tính sinh sản: Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột cống, valsartan không có tác dụng không mong muốn trên hiệu suất sinh sản ở chuột cống đực và cái ở mức liều uống lên đến 200

https://trungtamthuoc.com/

mg/kg/ngày, xấp xỉ 18 lần liều tối đa khuyến cáo trên người theo cách tính liều theo mg/m^2 (tính toán giả định một liều uống 320 mg/ngày trên bệnh nhân 60 kg).

Tính gây đột biến: Valsartan không có khả năng gây đột biến ở cấp độ gen hoặc nhiễm sắc thể trong nhiều nghiên cứu *in vitro* chuẩn và nghiên cứu độc tính gen *in vivo*.

Tính gây ung thư: Không có bằng chứng về tính gây ung thư khi dùng valsartan cho chuột nhắt và chuột cống trong 2 năm ở mức liều lên đến 160 và 200 mg/kg/ngày tương ứng.

17. HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30^{0}C, tránh ánh sáng.

19. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

20. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

21. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ

Trụ sở: Số 93 Linh Lang, phường Cống Vị, quận Ba Đình, thành phố Hà Nội

Địa chỉ nhà máy: Chi nhánh CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRƯỜNG THỌ

Lô M1, đường N3, Khu công nghiệp Hòa Xá, phường Lộc hòa, thành phố Nam Định, tỉnh Nam Định.