

243/80

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 18/01/19

NOVARTIS

Rx

EXFORGE®
amlodipine/valsartan
amlodipina/valsartan

10 mg/160 mg

Conditionnement-calendrier/
Calendar pack/
Envase-calendario

28 comprimés pelliculés/
film-coated tablets
comprimidos con cubierta
pelicular 10 mg/160 mg

NOVARTIS
EXFORGE® 10 mg/160 mg
amlodipine/valsartan
amlodipina/valsartan

28 comprimés pelliculés/film-coated tablets/
comprimidos con cubierta pelicular 10 mg/160 mg

019/92-10

1113744
ST 08 A/B-U12

EXP
LOT
MFD

Rx - Thuốc bán theo đơn.

Exforge® 10 mg/160 mg

Mỗi viên nén bao phim chứa 10 mg amlodipine và 160 mg valsartan.

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim. SĐK:

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

NSX, HĐ, Số lô SX: xem "LOT", "EXP", "LOT" trên bao bì.

Ngày hết hạn là ngày 01/2019. Ngày hết hạn in trên bao bì.

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

Sản xuất tại:

Novartis Farmaceutica S.A.,

Ronda Santa Maria, 158, 08140 Barberà Del Valles, Barcelona, Spain

Nhà nhập khẩu:

Công ty cổ phần Y Dược phẩm Vimedimex

246 Công Quỳnh, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam.

Các thông tin khác xin xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Manufactured by Novartis Farmaceutica S.A.,

Barberà del Valles, Spain for

Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Fabricado por Novartis Farmaceutica S.A.,

Barbera del Valles, España para

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

LOUIS-GEORGES LASSONNERY

Chief Representative

The Representative Office of

Novartis Pharma Services AG in HCMC

1113743 ST 08 A/B-U12-4

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						

LOT / MFD / EXP

Novartis Farmaceutica S.A., Spain

1113743 ST 08 A/B-U12-4

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						

LOT / MFD / EXP

Novartis Farmaceutica S.A., Spain

1113743 ST 08 A/B-U12-4

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						

LOT / MFD / EXP

Novartis Farmaceutica S.A., Spain

1113743 ST 08 A/B-U12-4

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						

LOT / MFD / EXP

Novartis Farmaceutica S.A., Spain

1113743 ST 08 A/B-U12-4

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						

LOT / MFD / EXP

Novartis Farmaceutica S.A., Spain

1113743 ST 08 A/B-U12-4

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						

LOT / MFD / EXP

Novartis Farmaceutica S.A., Spain

1113743 ST 08 A/B-U12-4

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						

LOT / MFD / EXP

Novartis Farmaceutica S.A., Spain

1113743 ST 08 A/B-U12-4

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						

LOT / MFD / EXP

Novartis Farmaceutica S.A., Spain

1113743 ST 08 A/B-U12-4

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						

LOT / MFD / EXP

Novartis Farmaceutica S.A., Spain

1113743 ST 08 A/B-U12-4

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						
NOVARTIS EXFORGE 10 mg/160 mg amlodipine/valsartan						

LOT / MFD / EXP

Novartis Farmaceutica S.A., Spain

LOUIS-GEORGES LASSONNERY
Chief Representative
The Representative Office of
Novartis Pharma Services AG in HCMC



243/80

(21/12/11)

Rx - Thuốc bán theo đơn

Exforge[®]

Thuốc đối kháng angiotensin II (valsartan) kết hợp đơn giản với các dẫn xuất của dihydropyridine (amlodipine)

THÀNH PHẦN VÀ DẠNG BÀO CHẾ

Hoạt chất:

Amlodipine besylate: 3-Ethyl-5-methyl ($\pm$)-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)biphenyl-4-yl]methyl]-valine.

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

- 5 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate) và 80 mg valsartan.
- 5 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate) và 160 mg valsartan.
- 10 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate) và 160 mg valsartan.
- 5 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate) và 320 mg valsartan.
- 10 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate) và 320 mg valsartan.

Danh mục tá dược, xem phần TÁ DƯỢC.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

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 Exforge. Liều dùng được khuyến cáo là 1 viên/ngày (5 hàm lượng được liệt kê trong phần Thành phần và Dạng bào chế). Khi thích hợp trên lâm sàng 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 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 thức ăn. Nên dùng Exforge với một ít nước và vào một thời điểm nhất định trong ngày.

Ở người cao tuổi

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 hoặc trẻ tuổi, khuyến cáo dùng các chế độ liều thông thường.

Trẻ em và thiếu niên

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

Suy thận và suy gan

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy thận nhẹ đến trung bình nhưng cần thận trọng khi dùng Exforge cho bệnh nhân bị suy gan hoặc có các rối loạn tắc mật (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

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/1,73 m²), và bệnh nhân đang lọc thận

Phụ nữ có thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của của thai kỳ (xem phần Phụ nữ có thai và cho con bú)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

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 mất natri và/hoặc mất thể dịch

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 kiểm 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 mất dịch và/hoặc mất muối) hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra khi được điều trị với các thuốc chẹn thụ thể angiotensin. 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 khi dùng Exforge, phải để bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nếu cần, truyền tĩnh mạch nước 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.

Ngừng thuốc chẹn beta

Amlodipine không phải là một thuốc chẹn beta và vì vậy nó không bảo vệ chống lại các nguy hiểm do ngừng thuốc chẹn beta đột ngột; bất kỳ lúc nào cần ngừng thuốc nên giảm dần dần liều của thuốc chẹn beta.

Hẹp động mạch thận

Chưa có dữ liệu về việc dùng Exforge trên bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, hẹp ở bệnh nhân một thận.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy thận nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu đối với các trường hợp nặng (hệ số thanh thải creatinine < 10 mL/phút), vì vậy nên thận trọng.

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.

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 dùng Exforge cho bệnh nhân bị suy gan hoặc có các rối loạn tắc mật.

Hẹp van động mạch chủ và hẹp van 2 lá, bệnh lý cơ tim phì đại gây tắc nghẽn

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

TƯƠNG TÁC THUỐC

Amlodipine

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 nitrat tác dụng kéo dài, nitroglycerin ngậm dưới lưỡi, digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, maalox (hydroxid nhôm dạng gel, hydroxid magesi và simeticone), cimetidine, các thuốc kháng viêm không steroid, kháng sinh và thuốc làm hạ glucose huyết đường uống.

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.

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 (NSAIDs) bao gồm nhóm ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (ức chế COX-2): Khi sử dụng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II với các thuốc NSAIDs, sự giảm hiệu quả hạ huyết áp có thể xảy ra.

Hơn nữa, ở những bệnh nhân cao tuổi, suy giảm thể tích (bao gồm cả bệnh nhân điều trị lợi tiểu), hoặc có tổn thương chức năng thận, sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ suy giảm trầm trọng chức năng thận. Vì vậy, theo dõi chức năng thận được khuyến cáo khi áp dụng hoặc thay đổi điều trị ở bệnh nhân sử dụng valsartan dùng đồng thời với NSAIDs.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Do cơ chế tác dụng của các chất đối kháng angiotensin II, không thể loại trừ nguy cơ đối với thai. Việc dùng các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE) (là nhóm thuốc đặc hiệu tác dụng trên hệ renin-angiotensin-aldosterone, RAAS) cho phụ nữ có 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 có thể có về khuyết tật khi sinh. Đã có báo cáo về sảy thai tự nhiên, ít nước ối và rối loạn chức năng thận ở trẻ mới sinh khi phụ nữ mang thai vô ý dùng valsartan. Cũng như đối với bất kỳ thuốc nào cũng tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin-aldosterone, không được dùng Exforge cho phụ nữ có thai (xem phần Chống chỉ định) hoặc những phụ nữ dự định có thai. Các chuyên gia y tế khi kê đơn bất kỳ thuốc nào tác động trên hệ renin-angiotensin-aldosterone cần tư vấn cho những phụ nữ có khả năng mang thai về nguy cơ có thể có của những thuốc này trong thai kỳ. Nếu phát hiện có thai trong khi đang điều trị, phải ngừng Exforge càng sớm càng tốt.

Cho con bú

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

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI 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 là đôi khi có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Độ an toàn của Exforge đã được đánh giá trong 5 nghiên cứu lâm sàng ở 5.175 bệnh nhân, 2.643 người dùng valsartan kết hợp với amlodipine.

Các phản ứng phụ của thuốc (Bảng 1) được xếp loại theo đề mục về tần suất, đầu tiên là hay gặp nhất, sử dụng quy ước sau đây: rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100$, $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); rất hiếm gặp ($<1/10.000$) kể cả các báo cáo lẻ tẻ. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng phụ được xếp theo thứ tự độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Hay gặp:	Viêm mũi họng, cúm
Rối loạn hệ miễn dịch	
Hiếm gặp:	Quá mẫn cảm
Rối loạn về mắt	
Hiếm gặp:	Rối loạn thị giác
Rối loạn tâm thần	
Hiếm gặp:	Lo âu
Rối loạn hệ thần kinh	
Hay gặp:	Nhức đầu
Ít gặp:	Chóng mặt, buồn ngủ, chóng mặt do tư thế, dị cảm
Rối loạn tai và mê đạo	
Ít gặp:	Chóng mặt
Hiếm gặp:	Ù tai
Rối loạn về tim	
Ít gặp:	Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực
Hiếm gặp:	Ngất
Rối loạn về mạch	

Ít gặp:	Hạ huyết áp thể đứng
Hiếm gặp:	Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp:	Ho, đau họng-thanh quản
Rối loạn tiêu hóa	
Ít gặp:	Tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng, táo bón, khô miệng
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp:	Ban, ban đỏ
Hiếm gặp:	Tăng tiết mồ hôi, ngoại ban, ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp:	Sưng khớp, đau lưng, đau khớp
Hiếm gặp:	Cơ thất cơ, cảm giác nặng nề
Rối loạn thận và tiết niệu	
Hiếm gặp:	Đái dầm, đa niệu
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	
Hiếm gặp:	Rối loạn cương
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Hay gặp:	Phù, phù ấn lõm, 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, được đối chứng với thuốc khác hay giả dược đã hoàn thành, qua thống kê thấy tỷ lệ phù ngoại biên thấp hơn 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 trước điều trị. Tỷ lệ tăng rõ rệt nitơ urê máu hơi cao hơn 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 đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng khi dùng đơn trị liệu bằng amlodipine, bất kể quan hệ nhân quả với thuốc nghiên cứu như sau:

Phản ứng phụ hay gặp nhất là nôn.

Phản ứng phụ ít gặp là rụng lông tóc, thay đổi thói quen của ruột, khó tiêu, khó thở, viêm mũi, viêm dạ dày, tăng sản lợi, chứng vú to ở đàn ông, tăng glucose huyết, bất lực, đi tiểu nhiều lần, giảm bạch cầu, khó chịu, thay đổi tâm trạng, đau cơ, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy, viêm gan, giảm tiểu cầu, viêm mạch, phù mạch và ban đỏ đa hình.

Trong một nghiên cứu dài hạn có kiểm chứng với giả dược (PRAISE-2) dùng amlodipine cho bệnh nhân bị suy tim độ III và IV theo phân loại của Hiệp Hội Tim New York (NYHA) có bệnh nguyên không phải do thiếu máu cục bộ, amlodipine có liên quan với các báo cáo tăng về phù phổi mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ suy tim xấu đi khi so sánh với giả dược.

Nguy cơ bị nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực tăng: Hiếm gặp, các bệnh nhân, đặc biệt là những người bị bệnh mạch vành tắc nghẽn nặng, bị tăng về tần xuất, thời gian hoặc mức độ nặng của cơn đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim cấp tính khi bắt đầu trị liệu chẹn kênh calci hoặc khi tăng liều. Chứng loạn nhịp (bao gồm cả nhịp tim nhanh thất và rung tâm nhĩ) cũng đã

được báo cáo với trị liệu chẹn kênh calci. Những phản ứng phụ này có thể không phân biệt được với tiến trình tự nhiên của bệnh có sẵn.

Valsartan

Các phản ứng phụ bổ sung khác đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng dùng đơn trị liệu bằng valsartan trong chỉ định tăng huyết áp, bất kể quan hệ nhân quả với thuốc nghiên cứu như sau:

Nhiễm virus, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm xoang, viêm mũi, giảm bạch cầu trung tính, mất ngủ.

Giảm bạch cầu trung tính đã quan sát thấy ở 1,9% bệnh nhân được điều trị với valsartan so với 1,6% bệnh nhân được điều trị với một thuốc ức chế ACE.

Ở bệnh nhân suy tim, nồng độ creatinine tăng trên 50% ở 3,9% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan so với 0,9% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Ở bệnh nhân sau khi bị nhồi máu cơ tim, nồng độ creatinine huyết thanh tăng gấp đôi ở 4,2% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan so với 3,4% bệnh nhân được điều trị bằng captopril.

Ở bệnh nhân suy tim, nồng độ kali huyết thanh tăng trên 20% ở 10% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan so với 5,1% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Ở bệnh nhân suy tim, nitơ urê máu (BUN) tăng trên 50% ở 16,6% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan so với 6,3% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

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

Nếu mới dùng thuốc, có thể xem xét gây nôn hoặc rửa dạ dày. Sử dụng than hoạt cho những người tình nguyện khỏe mạnh ngay lập tức hoặc tối đa 2 giờ sau khi dùng amlodipine đã cho thấy làm giảm đáng kể sự hấp thu amlodipine. Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều Exforge đòi hỏi có sự hỗ trợ tích cực về tim mạch bao gồm theo dõi thường xuyên chức năng tim và hô hấp, nâng cao các chi, và lưu 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. Calci gluconate tiêm tĩnh mạch có thể có lợi trong việc làm đảo ngược tác dụng của thuốc chẹn kênh calci.

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

DƯỢC LỰC HỌC

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 calci và valsartan thuộc nhóm thuốc đối kháng 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 chỉ một trong hai thành phần.

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 giảm sức đề kháng 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 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 và khi đứng. Sự giảm huyết áp này không kèm theo thay đổi đáng kể về 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 sức kháng 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 khác chẹn kênh calci, sự đánh giá về huyết động lực học đối với chức năng tim lúc nghỉ và trong khi luyện tập (hoặc đi từng bước) ở bệnh nhân có chức năng tâm thất bình thường được điều trị bằng amlodipine nói chung đã chứng minh là có 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 (-) 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 bị đau thắt ngực, không quan sát thấy tác dụng phụ nào về các thông số trên điện tâm đồ.

Amlodipine đã chứng minh 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 trên chụp X-quang mạch máu.

Valsartan

Valsartan là một chất đối kháng thụ thể angiotensin II có hoạt tính, mạnh và đặc hiệu dùng đường uống. Nó tác động một cách chọn lọc lên 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 chủ vận 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 biết 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, chất đối kháng 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 chất ức chế men chuyển angiotensin, 19,5% người tham gia thử nghiệm được điều trị bằng valsartan và 19% người được điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid bị ho so với 68,5% người được điều trị bằng chất ức chế men chuyển angiotensin ($P < 0,05$). Valsartan không gắn kết hoặc chẹn các thụ thể hormone khác hoặc chẹn kênh ion mà đã biết là quan trọng trong việc điều hòa tim mạch.

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

Ở hầu hết bệnh nhân, sau khi dùng một liều đơn đường uống, tác dụng chống tăng huyết áp khởi phát trong vòng 2 giờ, và khả năng 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 nói chung đạt được trong vòng 2-4 tuần và duy trì trong suốt thời gian điều trị dài ngày. 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 Hiệp Hội Tim New York). Lợi ích đạt được nhiều nhất ở bệnh nhân không điều trị chất ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn beta. Valsartan còn cho thấy làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch ở những bệnh nhân suy thất trái hoặc rối loạn chức năng thất trái sau khi bị nhồi máu cơ tim nhưng đã ổn định trên lâm sàng.

Valsartan/Amlodipine

Trên 1400 bệnh nhân tăng huyết áp được dùng Exforge 1 lần/ngày trong 2 thử nghiệm có kiểm chứng với giả dược. Tác dụng chống tăng huyết áp của liều đơn của dạng kết hợp này kéo dài trong 24 giờ.

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

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song, đối chứng với thuốc ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng valsartan 160 mg, huyết áp trở về bình thường (mức đáy của huyết áp tâm trương khi ngồi < 90 mmHg vào cuối cuộc thử nghiệm) ở 75% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg và ở 62% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg, so với 53% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan 160 mg. Việc thêm amlodipine 10 mg đã làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương là 6,0/4,8 mmHg và thêm amlodipine 5 mg đã làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương là 3,9/2,9 mmHg, so với những bệnh nhân chỉ dùng valsartan 160 mg.

Một thử nghiệm ở đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song, đối chứng với thuốc ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng amlodipine 10 mg, huyết áp trở về bình thường (mức đáy của huyết áp tâm trương khi ngồi < 90 mmHg vào cuối cuộc thí nghiệm) ở 78% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg, so với 67% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine 10 mg. Việc thêm valsartan 160 mg làm giảm thêm huyết áp tâm thu/tâm trương là 2,9/2,1 mmHg so với những bệnh nhân chỉ dùng amlodipine 10 mg.

Exforge cũng đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu đối chứng với thuốc ở 130 bệnh nhân bị tăng huyết áp với huyết áp tâm trương ≥ 110 mmHg và < 120 mmHg. Trong nghiên cứu này (huyết áp ban đầu là 171/113 mmHg), liệu trình điều trị dùng Exforge 5 mg/160 mg được chuẩn độ đến 10 mg/160 mg đã làm giảm huyết áp là 36/29 mmHg khi so với 32/28 mmHg của liệu trình điều trị dùng lisinopril/hydrochlorothiazide 10 mg/12,5 mg chuẩn độ đến 20 mg/12,5 mg.

Trong hai nghiên cứu dài ngày, tác dụng của Exforge được duy trì hơn 1 năm. Ngừng đột ngột Exforge không liên quan với tăng nhanh huyết áp.

Ở những bệnh nhân mà huyết áp được kiểm soát đầy đủ bằng amlodipine nhưng bị phù không thể chịu được, việc điều trị 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 đối với Exforge.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự tuyến tính

Valsartan và amlodipine cho thấy được động học tuyến tính

Amlodipine

Hấp thu: Sau khi dùng đường uống amlodipine đơn thuần 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% thuốc lưu thông gắn kết với protein huyết tương ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp.

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

Valsartan

Hấp thu: Sau khi dùng đường uống valsartan đơn thuần, nồng độ đỉnh của valsartan trong huyết tương đạt được sau 2-4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 23%. Valsartan có động học phân rã theo kiểu hàm số mũ đa bội ($t_{1/2\alpha} < 1$ giờ và $t_{1/2\beta}$ khoảng 9 giờ). Thức ăn làm giảm mức độ tiếp xúc của valsartan (do bằng diện tích dưới đường cong nồng độ) 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 nồng độ 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 là 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: Mức biến đổi của Valsartan không 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 nồng độ của valsartan). Chất chuyển hóa này không có hoạt tính dược lý.

Thải trừ: 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 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.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Chưa có dữ liệu dược động học ở nhóm trẻ em.

Người cao tuổi

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



Mức độ tiếp xúc toàn thân của valsartan hơi tăng nhẹ ở người cao tuổi khi so với người trẻ, nhưng điều này không cho thấy có bất kỳ ý nghĩa nào về lâm sàng. Vì hai thành phần này được dung nạp tốt 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 độ tiếp xúc (được đo bằng diện tích dưới đường cong nồng độ AUC) 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 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Suy gan

Bệnh nhân bị suy gan có độ thanh thải amlodipine giảm dẫn đến tăng diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) khoảng 40-60%. Về trung bình, ở bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính nhẹ đến trung bình, mức độ tiếp xúc valsartan (được đo bằng diện tích dưới đường cong nồng độ) gấp hai lần nồng độ 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 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu trên động vật kéo dài 13 tuần đã được kết hợp tiến hành 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. Chưa quan sát thấy dấu hiệu gây độc liên quan với việc sử dụng điều trị ở người.

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 $\geq 3/48$ mg/kg/ngày. Chưa thấy tác dụng như thế trên chuột cái ở liều $\geq 3/48$ mg/kg/ngày hoặc 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 $\leq 5/80$ 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.

TÁ DƯỢC

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

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

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

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

Exforge 10/320 mg: Cellulose vi tinh thể; tinh bột natri glycolat; crospovidone; silic dạng keo khan, magnesi stearat, hypromellose, macrogol 4000, talc, titan dioxide (E171), oxid sắt màu vàng (E172), oxid sắt màu đỏ (E172)

TƯƠNG KÝ

Chưa được ghi nhận.

HẠN DÙNG

36 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: Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

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

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

NHÀ SẢN XUẤT

Novartis Farmacéutica S.A.

Ronda de Santa Maria 158, 08210 Barberà del Vallès,

Barcelona, Spain

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 5, 2011

® = Nhãn hiệu đã đăng ký

Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh