

Rx Thuốc bán theo đơn

# Hyvalor<sup>®</sup> Plus

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

### 1. TÊN THUỐC: Hyvalor<sup>®</sup> Plus

### 2. THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Valsartan ..... 80 mg

Amlodipine (dưới dạng Amlodipine Besilate) ..... 5 mg

Hoặc:

Valsartan ..... 160 mg

Amlodipine (dưới dạng Amlodipine Besilate) ..... 10 mg

**Tá dược:** Crospovidone Micronized, Microcrystalline Cellulose, Pregelatinized starch, Croscarmellose sodium, Colloidal silicon dioxide, Magnesium Stearate, Purified Water, Opadry White.

### 3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim **Hyvalor<sup>®</sup> Plus** 5 mg /80 mg, 10 mg/ 160 mg.

### 4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC

#### CƠ CHẾ TÁC DỤNG

##### Amlodipine

Amlodipine là một chất đối kháng canxi nhóm dihydropyridine tác dụng ức chế dòng ion canxi qua màng tế bào cơ trơn mạch máu và cơ tim. Các dữ liệu thực nghiệm cho thấy amlodipine kết hợp với các vị trí gắn kết dihydropyridine và non-dihydropyridine. Các tiến trình cơ cơ tim và cơ trơn mạch máu phụ thuộc vào sự di chuyển của các ion canxi ngoại bào vào trong tế bào thông qua các kênh ion đặc hiệu. Amlodipine ức chế chọn lọc dòng ion canxi qua màng tế bào, với tác động trên các tế bào cơ trơn mạch máu tốt hơn trên tế bào cơ tim. Tác dụng hướng cơ âm tính có thể được ghi nhận *in vitro* nhưng những tác động chưa được ghi nhận ở động vật khỏe mạnh khi dùng ở liều điều trị. Nồng độ canxi trong huyết thanh không bị ảnh hưởng bởi amlodipine. Trong giới hạn pH sinh lý, amlodipine là một hợp chất ở dạng ion hóa (pKa=8,6), và tương tác động học của thuốc với thụ thể kênh canxi được đặc trưng bởi tỷ lệ phân ly dần dần với vị trí kết hợp thụ thể, đưa đến tác động từ từ.

Amlodipine là một thuốc giãn mạch động mạch ngoại biên tác động trực tiếp trên cơ trơn mạch máu để gây giảm kháng lực mạch ngoại biên và giảm huyết áp.

##### Valsartan

Angiotensin II được hình thành từ angiotensin I trong phản ứng xúc tác bởi angiotensin-converting enzyme (ACE, kininase II). Angiotensin II là thành phần quan trọng trong sinh lý bệnh học của tăng huyết áp và của hệ rennin-angiotensin, với các tác động co mạch, tổng hợp và giải phóng aldosterone, kích thích tim và tái hấp thu natri ở thận. Valsartan hoạt động một cách chọn lọc trên thụ thể AT1, thụ thể này kiểm soát hoạt động của angiotensin II. Valsartan có hoạt tính đối kháng đặc hiệu với thụ thể angiotensin II, thúc đẩy giãn mạch và làm giảm ảnh hưởng của aldosterone bằng cách ngăn sự gắn kết giữa angiotensin II với thụ thể AT1 ở các mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận.

Valsartan có ái lực với thụ thể AT1 nhiều hơn (khoảng 20.000 lần) so với thụ thể AT2. Nồng độ angiotensin II tăng lên trong huyết tương sau khi valsartan phong tỏa thụ thể AT1 có thể kích hoạt thụ thể AT2. Chất chuyển hóa của valsartan là một chất bất hoạt, có ái lực với thụ thể AT1 chỉ bằng 1/200 lần so với valsartan.

ACE cũng đóng vai trò là chất xúc tác trong quá trình thoái biến bradykinin. Do valsartan không ức chế ACE, nên nó không ảnh hưởng đến sự đáp ứng của bradykinin. Cho dù sự khác biệt này trên lâm sàng chưa được biết đến nhiều nhưng valsartan không gắn kết hay phong tỏa thụ thể của các hormone khác và các kênh ion có vai trò quan trọng trong cơ chế điều hoà hệ tim mạch.

Sự phong bế angiotensin II làm ức chế cơ chế phản hồi điều hoà âm của angiotensin lên sự bài tiết renin, tuy nhiên tăng hoạt tính renin trong huyết tương và nồng độ angiotensin II trong vòng tuần hoàn không vượt qua hiệu quả hạ áp của valsartan.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

##### Valsartan

**Hấp thu:** Sau khi dùng đường uống valsartan đơn thuần, nồng độ đỉnh huyết tương của valsartan đạt được sau 2 đến 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của valsartan khoảng 25% (từ 10% đến 35%). Thức ăn làm giảm diện tích dưới đường cong (AUC) khoảng 40% và làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax) khoảng 50%.

**Phân bố:** Thể tích phân bố của valsartan ở trạng thái ổn định sau khi dùng đường tĩnh mạch ở mức nhỏ khoảng 17 lít cho thấy valsartan không phân bố rộng rãi vào các mô. Valsartan có khả năng gắn kết mạnh với protein huyết tương (95%), chủ yếu là albumin.

Valsartan có động học phân hủy theo hệ số mũ khi dùng đường tĩnh mạch với thời gian bán thải trung bình của thuốc là khoảng 6 giờ.

**Chuyển hóa:** Valsartan không được biến đổi đến một mức cao vì chỉ khoảng 20% liều dùng được tìm thấy dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng 9% liều dùng valsartan được chuyển hóa dưới dạng chất chuyển hóa valeryl 4-hydroxy valsartan. Enzyme chuyển hóa cho valsartan chưa được xác định, tuy nhiên có thể không do enzyme cytochrome P450.

**Thải trừ:** Valsartan dùng đường uống được thải chủ yếu dưới dạng không đổi qua phân (83% liều dùng) và nước tiểu (13% liều dùng). 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).

##### 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 bởi 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

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

**Thải trừ:** Sự bài tiết amlodipine khỏi huyết tương là dạng 2 pha với thời gian bán thải cuối khoảng 30-50 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định sau khi dùng liên tục đạt được trong 7-8 ngày. 10% amlodipine gốc và 60% chất chuyển hóa của amlodipine được thải qua nước tiểu.

#### Valsartan/ Amlodipine

Sau khi dùng valsartan và amlodipine 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 **Hyvalor<sup>®</sup> Plus** 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:

Nghiên cứu với amlodipine: Bệnh nhân cao tuổi có xu hướng giảm độ thanh thải của amlodipine làm tăng ACU khoảng 40%-60%; do đó cần khởi liều thấp hơn ở những bệnh nhân này

Nghiên cứu với valsartan: AUC của valsartan cao hơn 70% và thời gian bán thải dài hơn 35% ở người cao tuổi so với người trẻ. Không cần điều chỉnh liều.

##### Giới tính

Nghiên cứu với valsartan: Dược động học của valsartan không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nam và nữ.

##### Suy thận

Amlodipine: Dược động học của amlodipine không bị ảnh hưởng đáng kể do suy thận. Bệnh nhân bị suy thận có thể dùng liều khởi đầu thông thường.

Valsartan: Không có mối liên quan rõ giữa chức năng thận (được đo bằng độ thanh thải creatinine) và nồng độ valsartan tồn lưu (được đo bằng diện tích dưới đường cong) ở những bệnh nhân có các mức độ suy thận khác nhau. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều bệnh nhân bị suy thận nhẹ đến trung bình. Không có nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 10 mL/ phút). Valsartan không được loại bỏ khỏi huyết tương bằng cách chạy thận nhân tạo. Trong trường hợp suy thận nặng, cần phải điều chỉnh liều valsartan.

##### Suy gan

**Amlodipine:** Bệnh nhân bị suy gan có độ thanh thải amlodipine giảm dẫn đến tăng diện tích dưới đường cong khoảng 40-60%, do đó cần dùng liều khởi đầu thấp ở bệnh nhân suy gan.

**Valsartan:** Trung bình, ở bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính nhẹ đến trung bình, nồng độ valsartan tồn lưu (được đo bằng diện tích dưới đường cong) gấp hai lần nồng độ được thấy ở những người tình nguyện khỏe mạnh (tùy theo tuổi, giới và cân nặng). Cần thận trọng ở bệnh nhân bị bệnh gan.

#### DƯỢC LỰC HỌC

##### Amlodipine

Sau khi dùng với liều điều trị ở 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. Mặc dù amlodipine sau khi dùng đường tĩnh mạch làm giảm huyết áp động mạch, tăng nhịp tim trong các nghiên cứu huyết động trên bệnh nhân bị đau thắt ngực ổn định mạn tính, amlodipine dùng đường uống trong thời gian dài trong các thử nghiệm lâm sàng không làm thay đổi đáng kể về hoặc huyết áp hoặc nhịp tim trên bệnh nhân đau thắt ngực có huyết áp bình thường.

Với liều điều trị hàng ngày, hiệu quả hạ huyết áp được duy trì trong ít nhất 24 giờ.

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 chẹn kênh canxi khác, sự đánh giá về huyết động đối với chức năng tim lúc nghỉ và khi gắng sức (hoặc đi từng bước) ở bệnh nhân có chức năng tâm thất bình thường được điều trị bằng amlodipine nói chung đã chứng minh sự tăng nhẹ về chỉ số tim mà không ảnh hưởng đáng kể trên tỉ lệ phát triển áp lực (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, amlodipine không liên quan với tác dụng về lực cơ cơ 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. Ở những bệnh nhân bị đau thắt ngực ổn định mạn tính, tiêm tĩnh mạch 10 mg không làm thay đổi đáng kể dẫn truyền nhĩ thất và chức năng nút xoang nhĩ sau khi đi từng bước. Kết quả cũng tương tự ở bệnh nhân dùng đồng thời amlodipine và ức chế beta. 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.

##### Valsartan

Valsartan ức chế tác dụng làm tăng huyết áp của angiotensin II khi dùng đường tĩnh mạch. Liều uống 80 mg ức chế tác dụng tăng huyết áp khoảng 80% đỉnh với khoảng 30% ức chế duy trì trong suốt 24 giờ. Không có thông tin về tác dụng của liều lớn hơn.

Bác bỏ những thông tin phản hồi tiêu cực của angiotensin II là gây tăng nồng độ renin trong huyết tương 2 đến 3 lần và do đó tăng nồng độ angiotensin II ở bệnh nhân cao huyết áp. Giảm tối thiểu nồng độ aldosterone huyết tương và rất ít tác dụng của kali trong huyết tương đã được ghi nhận. Trong nhiều nghiên cứu đa liều ở bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận ổn định và bệnh nhân tăng huyết áp do hẹp động mạch thận, valsartan không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng trên độ lọc cầu thận, phân suất lọc, độ thanh thải creatinin, hoặc dòng chảy huyết tương thận. Valsartan làm giảm huyết áp không liên quan đến tư thế như tư thế ngồi, nằm ngửa, hay huyết áp tâm thu tư thế đứng.

### 5. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

### 6. CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị cao huyết áp: Những bệnh nhân không đáp ứng với đơn trị liệu hay với bệnh nhân cần dùng phối hợp thuốc để đạt mục tiêu kiểm soát huyết áp.

#### LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

**Hyvalor<sup>®</sup> Plus** có thể dùng trong hoặc xa bữa ăn.

**Liều điều trị chung:** valsartan có tác dụng với liều từ 80 mg đến 320 mg 1 lần/ ngày, trong khi đó amlodipine đạt hiệu quả điều trị với liều 1 lần/ ngày từ 2,5 mg đến 10 mg.

**Điều trị khởi đầu:** Khởi đầu với **Hyvalor<sup>®</sup> Plus** 80 mg/ 5 mg một lần mỗi ngày. Sau đó có thể tăng liều **Hyvalor<sup>®</sup> Plus** 160 mg/ 10 mg một lần mỗi ngày nếu cần tùy vào tác dụng hạ huyết áp.

##### Suy thận

Không có dữ liệu lâm sàng được ghi nhận ở những bệnh nhân suy thận nặng. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình.

**Suy gan:** **Hyvalor<sup>®</sup> Plus** chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng. Bệnh nhân suy gan từ nhẹ

https://vnras.com/drug/

đến trung bình và không có ú mật, liều tối đa là 80 mg valsartan. Liều amlodipine khuyến cáo chưa được thành lập ở những bệnh nhân suy gan từ nhẹ đến trung bình. Khi bệnh nhân tăng huyết áp kèm suy gan có chỉ định dùng amlodipine hoặc **Hyvalor® Plus**, nên dùng liều thấp nhất có sẵn của amlodipine đơn trị liệu hoặc ở dạng phối hợp.

**Người cao tuổi:** Cần thận trọng khi tăng liều, nên dùng liều thấp nhất có sẵn của amlodipine đơn trị liệu hoặc ở dạng dạng phối hợp.

**Trẻ em:** An toàn và hiệu quả của **Hyvalor® Plus** ở trẻ em trong độ tuổi dưới 18 tuổi chưa được ghi nhận. Không có dữ liệu chứng minh

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với bất kỳ hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược.
- Hẹp động mạch chủ tiến triển vì thuốc có thể làm nặng thêm độ chênh áp trên van bất thường liên quan đến tình trạng này.
- Suy gan nặng.
- Đã có tiền sử bị sỏi.
- Phụ nữ có thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ: thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin trong suốt 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ, gây giảm chức năng thận của thai nhi, làm tăng tỉ lệ tử vong của thai nhi và trẻ sơ sinh. Ngưng sử dụng thuốc ngay khi phát hiện có thai.

#### 7. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

An toàn và hiệu quả của amlodipine trong tăng huyết áp ác tính chưa được xác định

##### **Bệnh nhân mất natri và/hoặc mất nước**

Đã ghi nhận hạ huyết áp quá mức ở 0.4% bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng được điều trị bằng Valsartan và Amlodipine 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 nước và/hoặc mất muối) đang điều trị 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 **Hyvalor® Plus** hoặc phải giám sát y khoa chặt chẽ lúc khởi đầu điều trị.

Nếu xảy ra hạ huyết áp khi dùng **Hyvalor® Plus**, 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 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...) và nên theo dõi thường xuyên nồng độ kali.

##### **Hẹp động mạch thận**

**Hyvalor® Plus** nên được sử dụng một cách thận trọng để điều trị tăng huyết áp trên bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, hẹp ở một thận đơn độc.

##### **Ghép thận**

Cho đến nay chưa có kinh nghiệm về độ an toàn khi sử dụng **Hyvalor® Plus** trên bệnh nhân mới được ghép thận.

##### **Suy thận**

Không cần điều chỉnh liều **Hyvalor® Plus** đối với bệnh nhân bị suy thận nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu đối với các trường hợp nặng (ClCr < 10 mL/ phút), vì vậy nên thận trọng.

##### **Suy gan**

Valsartan hầu hết được bài tiết dưới dạng không đổi qua mật. Amlodipine có thời gian bán thải kéo dài và diện tích dưới đường cong cao hơn ở người bệnh suy giảm chức năng gan; liều dùng khuyến cáo chưa được ghi nhận. Cần thận trọng đặc biệt khi dùng **Hyvalor® Plus** cho bệnh nhân bị suy gan hoặc có các rối loạn tắc mật.

Bệnh nhân suy gan không có tắc mật, liều khuyến cáo tối đa của valsartan là 80 mg.

##### **Cường aldosteron nguyên phát**

Bệnh nhân có cường aldosteron nguyên phát không nên điều trị bằng các thuốc đối kháng angiotensin II vì hệ renin-angiotensin bị ảnh hưởng bởi bệnh này.

##### **Phù mạch**

Phù mạch, bao gồm sưng thanh quản và thanh môn, gây tắc nghẽn đường thở và/hoặc sưng mặt, môi, họng, lưỡi, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với valsartan. Nên ngưng sử dụng ngay và không nên sử dụng lại **Hyvalor® Plus** ở những bệnh nhân bị phù mạch

##### **Suy tim/ sau nhồi máu cơ tim**

Ở những bệnh nhân suy tim nặng mà chức năng thận phụ thuộc vào hệ renin-angiotensin-aldosterone, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin có liên quan với thiếu niệu và/hoặc nitơ niệu và suy thận cấp hoặc tử vong hiếm gặp. Kết quả tương tự cũng đã được báo cáo với valsartan. Đánh giá bệnh nhân bị suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim luôn bao gồm đánh giá chức năng thận.

Thuốc chẹn kênh canxi, bao gồm amlodipine, nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy tim sung huyết, vì có thể làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong

##### **Hẹp van động mạch chủ và hẹp van 2 lá**

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

##### **Thuốc phong bế hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)**

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các ức chế men chuyển, ức chế thụ thể hoặc Aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và gây giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp)

##### **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 khả năng đôi khi có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

##### **Phụ nữ mang thai**

Chưa có bằng chứng dịch tế học về nguy cơ gây quái thai sau khi dùng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu của thai kỳ, tuy nhiên nguy cơ này không thể loại trừ. Trong khi không có dữ liệu dịch tế học về nguy cơ khi dùng thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II, rủi ro tương tự có thể xảy ra trong nhóm thuốc này. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được thay đổi liệu pháp điều trị thay thế khác an toàn hơn.

Dùng thuốc ức chế thụ thể trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ được ghi nhận là gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và gây độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

##### **Phụ nữ cho con bú**

Không có thông tin về việc sử dụng **Hyvalor® Plus** trong thời gian cho con bú, do đó **Hyvalor® Plus** là không được khuyến cáo và nên dùng phương pháp điều trị thay thế khác an toàn hơn.

#### 8. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Các nghiên cứu tương tác thuốc đã được tiến hành riêng rẽ với từng thành phần amlodipine và valsartan theo mô tả dưới đây:

- Amlodipine**

Trong các nghiên cứu lâm sàng, amlodipine an toàn khi dùng với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển, các nitrat tác dụng kéo dài, nitroglycerin ngậm dưới lưỡi, digoxin, warfarin, các thuốc kháng viêm không steroid, kháng sinh và thuốc làm giảm glucose huyết dạng uống.

  - Các chất ức chế CYP3A4:** Có thể gây tăng đáng kể nồng độ tồn lưu của amlodipine, tác dụng này thấy rõ rệt hơn ở người cao tuổi, nên theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều.
  - Thuốc gây cảm ứng CYP3A4** (chống co giật như carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone, hoặc rifampicin, hypericum perforatum): Làm giảm nồng độ của amlodipine trong huyết tương.
  - Simvastatin:** Dùng đồng thời đa liều 10 mg amlodipine với 80 mg simvastatin dẫn đến tăng 77% sự tồn lưu của simvastatin so với simvastatin đơn trị liệu.
  - Dantrolene** (tiêm truyền): Nguy cơ tăng kali máu.
- 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.

  - 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).
  - Warfarin:** Có thể gây tăng thời gian prothrombin.
  - Thuốc kháng viêm non steroid:** Tăng nguy cơ ảnh hưởng đến chức năng thận và tăng kali huyết thanh.
  - Lithium:** Tăng có hồi phục nồng độ lithium trong huyết thanh và gây độc.
  - Rifampicin, ciclosporin hoặc ritonavir:** Có thể làm tăng nồng độ tồn lưu của valsartan.
- Tương tác với thức ăn**

Thức ăn làm giảm nồng độ valsartan tồn lưu (đo được bằng diện tích dưới đường cong) khoảng 40% và nồng độ đỉnh trong huyết tương (C<sub>max</sub>) khoảng 50%.

  - Nước ép quả bưởi:** Dùng đồng thời amlodipine với nước ép bưởi có thể làm tăng sinh khả dụng ở một số bệnh nhân, kết quả là làm tăng tác dụng hạ áp.

#### 9. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Độ an toàn của thuốc phối hợp valsartan và amlodipine đã được đánh giá trong 5 nghiên cứu lâm sàng ở 5.175 bệnh nhân, 2.613 người dùng valsartan kết hợp với amlodipine.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc được xếp loại theo đề mục về tần suất, sử dụng quy ước sau đây: Rất hay gặp (≥ 1/10); hay gặp (≥ 1/100, < 1/10); ít gặp (≥ 1/1000, < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10000, < 1/1000); rất hiếm gặp (< 1/10000).

##### **Amlodipine**

**Hay gặp:** Buồn ngủ, chóng mặt, đánh trống ngực, đau bụng, buồn nôn, sưng 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 cả song thị), ù tai, hạ huyết áp, khó thở, viêm mũi, nôn, khó tiêu, rụng tóc, ban xuất huyết, rối loạn sắc tố da, tăng tiết mồ hôi, ngứa, phát ban, đau cơ, vọp bẻ, rối loạn tiểu tiện, tiểu nhiều, bất lực, nữ hóa tuyến vú, đau ngực, mệt mỏi, tăng giảm cân.

**Hiếm gặp:** Lo âu.

**Rất hiếm gặp:** Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, phản ứng dị ứng, tăng đường huyết, tăng trương lực cơ, bệnh thần kinh ngoại biên, nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ), viêm mạch máu, viêm tụy, viêm dạ dày, tăng sản nướu, viêm gan, vàng da, men gan tăng, phù mạch, hồng ban đa dạng, nổi mề đay, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, phù Quincke, nhạy cảm ánh sáng

##### **Valsartan**

Các báo cáo lẻ tẻ: Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng kali huyết thanh, tăng bilirubin huyết thanh, giảm chức năng thận và suy thận, tăng creatinine huyết thanh, phù mạch, đau cơ, viêm mạch máu, quá mẫn

#### 10. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

**Amlodipine:** Quá liều amlodipine ở người rất hiếm gặp. Nếu quá liều amlodipine xảy ra, cần theo dõi tim bằng điện tâm đồ và điều trị triệu chứng các tác dụng lên tim mạch. Rửa dạ dày và cho uống than hoạt trong trường hợp mới uống. Điều chỉnh nước và điện giải nếu cần. Có thể bao gồm điều trị hạ huyết áp hoặc sốc, block nhĩ thất và hô hấp nhân tạo. Điều trị hỗ trợ có thể gồm isoprenaline, adrenaline, dopamine, muối canxi và tạo nhịp thất nếu cần.

**Valsartan:** Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều hay gặp nhất có lẽ là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh phó giao cảm (dây thần kinh phế vị), chóng mặt, hoa mắt hoặc ngất xỉu. Nếu triệu chứng hạ huyết áp xảy ra, phải điều trị hỗ trợ ngay.

#### 11. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

- Sử dụng trong thai kỳ:** Các thuốc tác động trực tiếp lên hệ renin-angiotensin khi dùng cho phụ nữ có thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ đã được báo cáo gây ra tổn thương và thậm chí tử vong thai đang phát triển. Khi phát hiện mang thai, nên ngưng amlodipine và valsartan càng sớm càng tốt.
- Bệnh tật và tử vong ở thai nhi/ trẻ sơ sinh**

Những thuốc có tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin có thể gây ra bệnh tật và tử vong cho thai nhi/ trẻ sơ sinh khi dùng cho phụ nữ mang thai. Đã có báo cáo về sẩy thai tự nhiên, thiếu ối và rối loạn chức năng thận ở trẻ mới sinh khi phụ nữ mang thai dùng valsartan. Nếu phát hiện có thai trong khi đang điều trị, nên ngưng thuốc càng sớm càng tốt.

#### 12. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG CỦA THUỐC

Bảo quản nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

#### 13. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

|  |
|--|
| <p style="text-align:center">CÔNG TY TNHH UNITED INTERNATIONAL PHARMA<br/>WHO-GMP, GLP, GSP<br/>Số 16 VSIP II, Đường số 7, Khu Công Nghiệp Việt Nam - Singapore II,<br/>Khu liên hợp Công nghiệp - Dịch vụ - Đô thị Bình Dương,<br/>Phường Hoà Phú, Tp. Thủ Dầu Một, Tỉnh Bình Dương</p> |
| <p style="text-align:center">®Đăng ký nhãn hiệu: United Laboratories, Inc.</p>   |

**14. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC**  
20/04/2022.