

MFD/EXP/LOT Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 371008 U12S
 Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
--------------------------	----------------------------	------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------

NOVARTIS Exforge HCT® 10 mg/160 mg/12.5 mg

Novartis Pharma Stein AG

MFD/EXP/LOT Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 371008 U12S
 Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
--------------------------	----------------------------	------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------

NOVARTIS Exforge HCT® 10 mg/160 mg/12.5 mg

Novartis Pharma Stein AG

MFD/EXP/LOT Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 371008 U12S
 Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
--------------------------	----------------------------	------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------

NOVARTIS Exforge HCT® 10 mg/160 mg/12.5 mg

Novartis Pharma Stein AG

MFD/EXP/LOT Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 371008 U12S
 Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Monday Lundi Lunes	Tuesday Mardi Martes	Wednesday Mercredi Miércoles	Thursday Jeudi Jueves	Friday Vendredi Viernes	Saturday Samedi Sábado	Sunday Dimanche Domingo
--------------------------	----------------------------	------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------

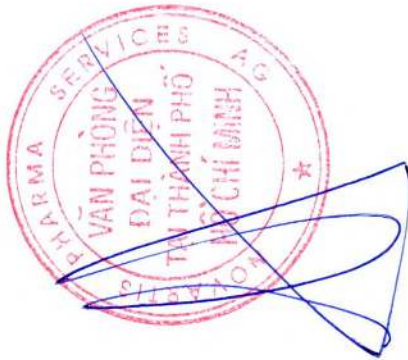
NOVARTIS Exforge HCT® 10 mg/160 mg/12.5 mg

Novartis Pharma Stein AG



36.0 mm

Laufrichtung Folie



LOUIS-GEORGES LASSONNERY

Chief Representative

The Representative Office of

Novartis Pharma Services AG in HCMC

Hộp 4 vỉ x 7 viên

237/86 BSA

NOVARTIS **EXFORGEHCT®** 10mg/160mg/12.5mg
 comprimés pelliculés/
 film-coated tablets/
 comprimidos con cubierta
 pelicular

amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
 amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

28 comprimés pelliculés/
 film-coated tablets/
 comprimidos con cubierta
 pelicular 10 mg/ 160 mg/ 12.5 mg

Voie orale
 A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de l'humidité.
 A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.
 Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
 Médicament soumis à la prescription médicale.

For oral use
 Do not store above 30 °C, protect from moisture.
 Store in the original package. Keep out of the reach and sight of children.
 Medicinal product subject to medical prescription.

Via oral
 No conservar a temperatura superior a 30 °C, protéjase de la humedad.
 Conservar en el embalaje original. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
 Medicamento sujeto a prescripción médica.

1 comprimé/tablet/comprimido = amlodipine besylate/Besilato de amlodipina 13.87 mg
 (corresp. to amlodipine/amlodipina 10 mg)
 valsartan 160 mg, hydrochlorothiazide/hidroclorotiazida 12.5 mg

Manufactured by Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland
 for Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland
 Fabricado por Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza
 para Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

10mg/160mg/12.5mg
EXFORGEHCT®
 comprimés pelliculés/
 film-coated tablets/
 comprimidos con cubierta
 pelicular
 amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
 amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

NOVARTIS

2061488

Rx - Thuốc bán theo đơn Exforge HCT® 10mg/160mg/12,5mg
 Mỗi viên nén bao phim chứa amlodipine besylate tương đương với: 10mg amlodipine, 160mg valsartan và 12,5mg hydrochlorothiazide. SDK: VN-XXXX-XX
 Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Đưa xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
 NSX, HD, Số lô SX: xem "MFD", "EXP", "LOT" trên bao bì.
 Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng hết hạn in trên bao bì.
 Không bảo quản trên 30°C, tránh ẩm. Giữ thuốc trong bao bì gốc.
 Sản xuất tại: Novartis Pharma Stein AG
 Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland
 DNNK Vinmedex Bình Dương, Số 18 L1-2 VSIP II, Đường số 3, KCN Việt Nam - Singapore 2, Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương.
 Các thông tin khác xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

NOVARTIS

EXFORGEHCT® 10mg/160mg/12.5mg
 comprimés pelliculés/
 film-coated tablets/
 comprimidos con cubierta
 pelicular

amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
 amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

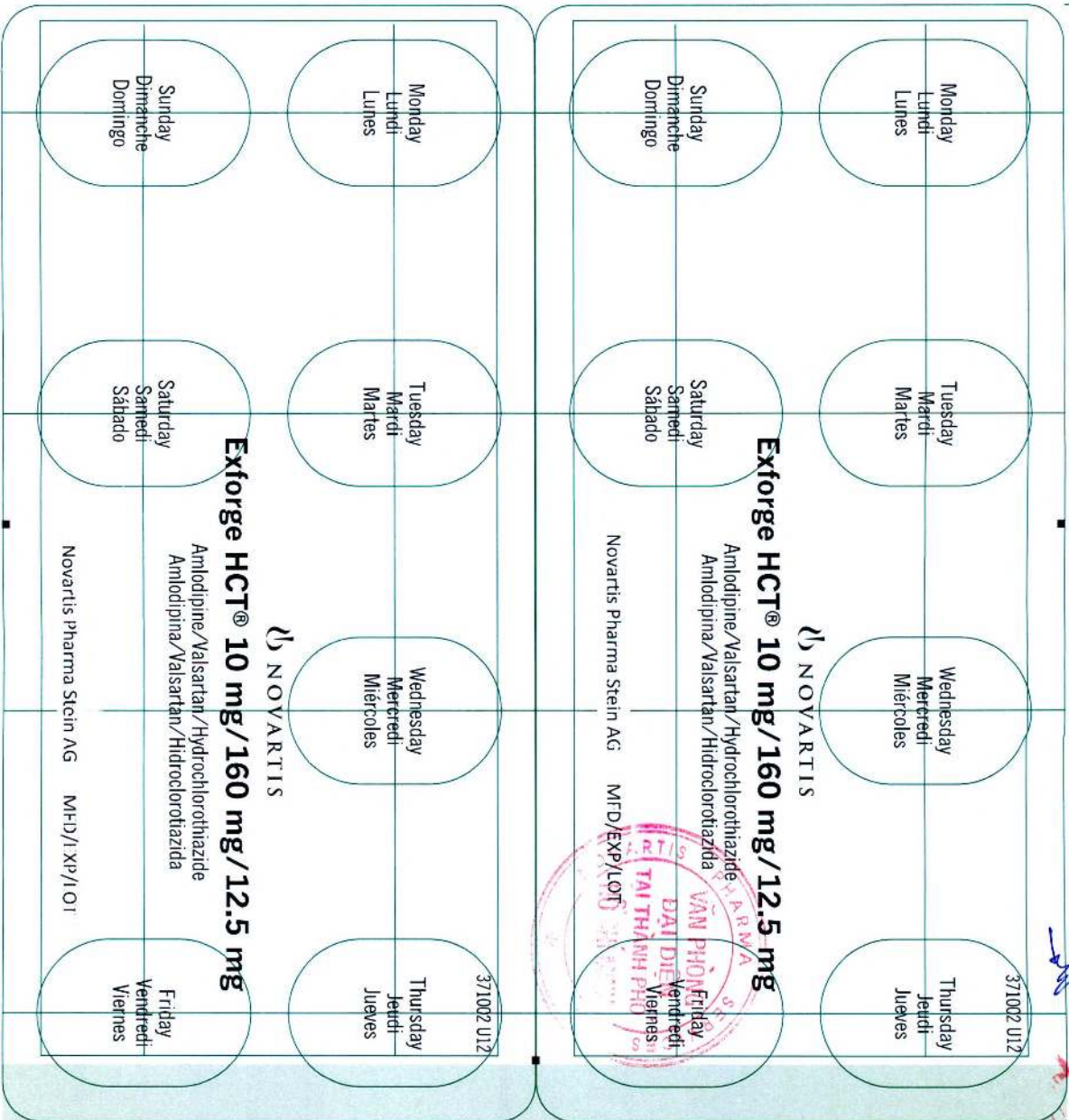
28 comprimés pelliculés/film-coated tablets/
 comprimidos con cubierta pelicular 10 mg/ 160 mg/ 12.5 mg

NOVARTIS PHARMA SERVICES
 VAN PHÒNG
 ĐẠI DIỆN
 TẠI THÀNH PHỐ
 HỒ CHÍ MINH

2061488

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

BSA 98/437



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



Rx - Thuốc bán theo đơn

237/86 g bs 2

Exforge[®] HCT

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, đơn chất (valsartan) kết hợp với các dẫn xuất của dihydropyridine (amlodipine) và thuốc lợi tiểu thiazide (HCTZ).

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Có năm hàm lượng.

- 5 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate), 160 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide, viên nén bao phim màu trắng, hình bầu dục, hai mặt lõm, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "VCL" trên mặt kia.
- 10 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate), 160 mg valsartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide, viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình bầu dục, hai mặt lõm, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "VDL" trên mặt kia.
- 5 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate), 160 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide, viên nén bao phim màu vàng, hình bầu dục, hai mặt lõm, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "VEL" trên mặt kia.
- 10 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate), 160 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide, viên nén bao phim màu nâu vàng, hình bầu dục, hai mặt lõm, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "VHL" trên mặt kia.
- 10 mg amlodipine (dưới dạng amlodipine besylate), 320 mg valsartan và 25 mg hydrochlorothiazide, viên nén bao phim màu nâu vàng, hình bầu dục, hai mặt lõm, cạnh xiên, có khắc chữ "NVR" trên một mặt và chữ "VFL" trên mặt kia.

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.

Hydrochlorothiazide: 6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide.

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

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Sự phối hợp thuốc liều cố định này không được chỉ định để điều trị khởi đầu tăng huyết áp (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Liều dùng được khuyến cáo là 1 viên/ngày (5 hàm lượng được liệt kê trong phần **MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN**).

Bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ khi dùng trị liệu kép của hai trong ba nhóm thuốc chẹn kênh calci, ức chế men chuyển angiotensin, lợi tiểu thiazide thì có thể chuyển trực tiếp sang điều trị phối hợp bằng Exforge HCT.

Để thuận tiện, những bệnh nhân đang dùng valsartan, amlodipine và HCTZ có thể chuyển từ dạng viên riêng rẽ sang Exforge HCT chứa cùng liều của các thành phần này. Bệnh nhân có các phản ứng phụ làm hạn chế liều dùng của bất kỳ sự kết hợp kép các thành phần của Exforge HCT có thể chuyển sang Exforge HCT chứa một liều thấp hơn của thành phần đó để đạt được sự giảm huyết áp tương tự.

Có thể tăng liều sau 2 tuần. Tác dụng chống tăng huyết áp tối đa của Exforge HCT đạt được trong vòng 2 tuần sau khi thay đổi liều. Liều tối đa của Exforge HCT được khuyến cáo là 10/320/25 mg.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu đối với bệnh nhân cao tuổi từ 65 tuổi trở lên (xem phần **DUỢC LÝ LÂM SÀNG**).

Trẻ em

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

Suy thận

Do thành phần hydrochlorothiazide, chống chỉ định dùng Exforge HCT ở bệnh nhân bị vô niệu (xem phần **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**) và cần thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân bị bệnh thận nặng (tốc độ lọc của cầu thận (GFR) < 30 ml/phút) (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG** và xem thêm phần **DUỢC LÝ LÂM SÀNG**). Thuốc lợi tiểu thiazide không có hiệu quả dưới dạng đơn trị liệu trong suy thận nặng (tốc độ lọc của cầu thận < 30 ml/phút) nhưng có thể hữu ích ở những bệnh nhân này khi được sử dụng với sự thận trọng thích đáng, phối hợp với một thuốc lợi tiểu quai (loop diuretic) ngay cả ở những bệnh nhân có tốc độ lọc của

cầu thận < 30 ml/phút. Không cần điều chỉnh liều Exforge HCT đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình.

Suy gan

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

Cách dùng

Exforge HCT có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nên dùng Exforge HCT với một ít nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Trong bệnh sử có tình trạng quá mẫn với amlodipine, valsartan, HCTZ, các thuốc dẫn xuất từ sulfonamide khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của tá dược.

Phụ nữ có thai (xem phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

Do thành phần hydrochlorothiazide, chống chỉ định dùng Exforge HCT ở bệnh nhân bị vô niệu.

Sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin (thuốc chặn thụ thể angiotensin - ARB) – bao gồm cả valsartan – hoặc các thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACEI) với aliskiren ở bệnh nhân bị đái tháo đường Type 2 (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC, tiêu mục sự phong bế kép hệ renin-angiotensin - RAS).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Độc tính loại D đối với phụ nữ có thai

Sử dụng các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai, làm tăng bệnh tật và tử vong ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Kết quả thiếu ối có thể liên quan với giảm sản phôi và biến dạng xương ở thai nhi. Các tác dụng phụ tiềm ẩn ở trẻ sơ sinh bao gồm giảm sản sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện có thai, phải ngừng Exforge HCT càng sớm càng tốt.

Hạ huyết áp ở bệnh nhân giảm thể tích hoặc mất muối

Hạ huyết áp quá mức, bao gồm hạ huyết áp thể đứng đã được ghi nhận ở 1,7% bệnh nhân được điều trị bằng liều tối đa của Exforge HCT (10/320/25 mg) so với 1,8% bệnh nhân dùng valsartan/HCTZ (320/25 mg), 0,4% bệnh nhân dùng amlodipine/valsartan (10/320 mg) và 0,2% bệnh nhân dùng HCTZ/amlodipine (25/10 mg) trong một thử nghiệm có đối chứng trên những bệnh nhân tăng huyết áp trung bình đến nặng không có biến chứng. Ở bệnh nhân

có hệ renin-angiotensin được hoạt hóa như bệnh nhân dùng liều cao thuốc lợi tiểu bị giảm thể tích hoặc mất muối, hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin. Cần điều chỉnh tình trạng này trước khi sử dụng Exforge HCT.

Exforge HCT chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân bị suy tim, nhồi máu cơ tim gần đây hoặc ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật hoặc thâm phân. Bệnh nhân suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim được dùng valsartan thường có giảm huyết áp một chút, nhưng việc ngừng điều trị do tiếp tục hạ huyết áp triệu chứng thường không cần thiết khi tuân thủ hướng dẫn dùng thuốc. Trong các thử nghiệm có đối chứng ở bệnh nhân suy tim, tỷ lệ hạ huyết áp ở bệnh nhân được điều trị bằng valsartan là 5,5% so với 1,8% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Trong thử nghiệm về valsartan trong nhồi máu cơ tim cấp (VALIANT), hạ huyết áp ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim dẫn đến ngừng điều trị vĩnh viễn xảy ra ở 1,4% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan và 0,8% bệnh nhân được điều trị bằng captopril.

Vì sự giãn mạch gây ra bởi amlodipine khởi phát từ từ, hiếm khi có báo cáo hạ huyết áp cấp sau khi dùng đường uống. Không bắt đầu điều trị bằng Exforge HCT ở bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van 2 lá hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Nếu xảy ra hạ huyết áp quá mức với Exforge HCT, nên đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nếu cần thiết, truyền tinh mạch dung dịch muối đẳng trương. Đáp ứng hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định đối với điều trị thêm mà thường có thể tiếp tục không gặp khó khăn khi huyết áp đã ổn định.

Tăng đau thắt ngực và/hoặc nhồi máu cơ tim:

Tăng đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim cấp có thể xuất hiện sau liều khởi đầu hoặc tăng liều Amlodipine, đặc biệt trên các bệnh nhân tắc nghẽn động mạch vành nặng.

Suy giảm chức năng thận

Những thay đổi về chức năng thận bao gồm cả suy thận cấp có thể được gây ra bởi các loại thuốc ức chế hệ renin-angiotensin và thuốc lợi tiểu. Những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc một phần vào hoạt động của hệ renin-angiotensin (ví dụ bệnh nhân bị hẹp động mạch thận, bệnh thận mạn tính, suy tim sung huyết nặng hoặc giảm thể tích) có thể đặc biệt có nguy cơ phát triển suy thận cấp khi dùng Exforge HCT. Cần theo dõi định kỳ chức năng thận ở những bệnh nhân này. Phải xem xét rút lại hoặc ngừng điều trị ở những bệnh nhân bị giảm chức năng thận có ý nghĩa lâm sàng khi dùng Exforge HCT.

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

Suy tim

Exforge HCT chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy tim.

Các nghiên cứu với amlodipine: Nói chung, cần theo dõi sát khi sử dụng thuốc chẹn kênh calci, bao gồm theo dõi chặt chẽ tình trạng dịch, điện giải, chức năng thận và huyết áp ở bệnh nhân suy tim. Amlodipine (5-10 mg/ngày) đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược ở 1.153 bệnh nhân suy tim độ III hoặc độ IV theo phân loại của Hiệp hội Tim New York (NYHA) khi đang dùng các liều ổn định của thuốc ức chế enzyme chuyển

angiotensin (ACE), digoxin và thuốc lợi tiểu. Cần theo dõi ít nhất 6 tháng, trung bình khoảng 14 tháng. Không có tác dụng bất lợi nổi chung về tỷ lệ sống còn hoặc tỷ lệ mắc bệnh tim (như được xác định bởi loạn nhịp đe dọa tính mạng, nhồi máu cơ tim cấp hoặc nhập viện do tình trạng suy tim xấu đi) Amlodipine đã được so sánh với giả dược trong 4 nghiên cứu từ 8-12 tuần ở những bệnh nhân suy tim độ II/III theo phân loại của NYHA, gồm tổng số 697 bệnh nhân. Trong những nghiên cứu này, không có bằng chứng suy tim xấu đi dựa trên các đánh giá về sự chịu được gắng sức, phân loại của NYHA, các triệu chứng hoặc phân số tổng máu thất trái (LVEF).

Các nghiên cứu với valsartan: Một số bệnh nhân suy tim đã phát triển tăng nitơ urê huyết, creatinine và kali huyết thanh khi dùng valsartan. Những tác dụng này thường nhẹ, thoáng qua và có nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân bị suy thận từ trước. Có thể cần phải giảm liều và/hoặc ngừng dùng thuốc lợi tiểu và/hoặc valsartan. Trong thử nghiệm về valsartan trong suy tim, trong đó 93% bệnh nhân được dùng đồng thời với thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE), việc điều trị đã bị ngừng lại do tăng creatinine hoặc kali (tổng cộng là 1,0% khi dùng valsartan so với 0,2% khi dùng giả dược). Trong thử nghiệm về valsartan trong nhồi máu cơ tim cấp (VALIANT), việc ngừng điều trị do các loại rối loạn chức năng thận khác nhau xảy ra ở 1,1% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan và 0,8% bệnh nhân được điều trị bằng captopril. Việc đánh giá bệnh nhân suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận.

Phản ứng quá mẫn

Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazide có thể xảy ra ở bệnh nhân có hoặc không có tiền sử bị dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng có nhiều khả năng ở bệnh nhân có tiền sử này.

Lupus ban đỏ hệ thống

Đã có báo cáo các thuốc lợi tiểu thiazide gây ra đợt cấp hoặc hoạt hóa bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

Tương tác với lithi

Nói chung không nên dùng lithi cùng với thiazide (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác** mục Hydrochlorothiazide, tiểu mục Lithi).

Mất cân bằng điện giải và chuyển hóa

Amlodipine -Valsartan - Hydrochlorothiazide

Trong một thử nghiệm về Exforge HCT có đối chứng ở bệnh nhân tăng huyết áp trung bình đến nặng, tỷ lệ giảm kali huyết (kali huyết thanh < 3,5 mEq/L) vào bất cứ thời điểm nào sau sự ghi nhận ban đầu với liều tối đa của Exforge HCT (10/320/25 mg) là 10% so với 25% với HCTZ/amlodipine (25/10 mg), 7% với valsartan/HCTZ (320/25 mg) và 3% với amlodipine/valsartan (10/320 mg). Một bệnh nhân (0,2%) đã ngừng điều trị do phản ứng phụ giảm kali huyết trong mỗi nhóm dùng Exforge HCT và HCTZ/amlodipine. Tỷ lệ tăng kali huyết (kali huyết thanh > 5,7 mEq/L) là 0,4% với Exforge HCT so với 0,2-0,7% với điều trị kép. Cần theo dõi định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh dựa trên việc sử dụng Exforge HCT và các yếu tố khác như chức năng thận, các thuốc khác hoặc tiền sử mất cân bằng điện giải.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide có thể gây giảm kali huyết và giảm natri huyết. Giảm magnesi huyết có thể dẫn đến giảm kali huyết, dường như khó điều trị mặc dù đầy đủ kali. Những thuốc ức chế hệ renin-angiotensin có thể gây tăng kali huyết. Cần theo dõi định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh.

Nếu giảm kali huyết kèm theo các dấu hiệu lâm sàng (ví dụ yếu cơ, liệt nhẹ hoặc các thay đổi trên điện tâm đồ (ECG)), phải ngừng dùng Exforge HCT. Khuyến cáo điều chỉnh sự giảm kali huyết và bất kỳ giảm magnesi huyết nào cũng tồn tại trước khi bắt đầu dùng thiazide.

Hydrochlorothiazide có thể làm thay đổi sự dung nạp glucose và làm tăng nồng độ cholesterol và triglyceride trong huyết thanh.

Hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh do làm giảm độ thanh thải của acid uric, có thể gây ra hoặc làm nặng thêm tình trạng tăng acid uric huyết và thúc đẩy bệnh gút ở những bệnh nhân nhạy cảm.

Hydrochlorothiazide làm giảm sự bài tiết calci trong nước tiểu và có thể làm tăng calci huyết thanh. Cần theo dõi nồng độ calci ở những bệnh nhân bị tăng calci huyết khi sử dụng Exforge HCT.

Cận thị cấp tính và Glaucom góc đóng thứ cấp

Hydrochlorothiazide là một sulfonamide có thể gây ra phản ứng đặc ứng, dẫn đến cận thị thoáng qua cấp tính và glaucoma góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính về giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần khi bắt đầu dùng thuốc. Glaucoma góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị ban đầu là ngừng hydrochlorothiazide càng nhanh càng tốt. Có thể cần phải xem xét các phương pháp điều trị nội khoa hoặc ngoại khoa ngay tức thì nếu vẫn không kiểm soát được áp suất trong mắt. Các yếu tố nguy cơ phát triển glaucoma góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC

Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Do các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trong những điều kiện rất khác nhau, không thể so sánh trực tiếp tỷ lệ phản ứng phụ trong các nghiên cứu lâm sàng của một thuốc với tỷ lệ phản ứng phụ trong các nghiên cứu lâm sàng của một thuốc khác và có thể không phản ánh được tỷ lệ quan sát thấy trong thực hành lâm sàng.

Trong một thử nghiệm lâm sàng về Exforge HCT có đối chứng chi đánh giá liều tối đa (10/320/25 mg), các dữ liệu an toàn đã đạt được ở 582 bệnh nhân bị tăng huyết áp. Các phản ứng phụ về bản chất thường nhẹ và thoáng qua và ít khi cần phải ngừng điều trị.

Tần suất chung về các phản ứng phụ tương tự giữa nam và nữ, bệnh nhân trẻ (< 65 tuổi) và bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi), bệnh nhân da đen và da trắng. Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với thuốc khác, ngừng điều trị do phản ứng phụ xảy ra ở 4,0% bệnh nhân được điều trị bằng Exforge HCT 10/320/25 mg so với 2,9% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan/HCTZ 320/25 mg, 1,6% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine/valsartan

10/320 mg và 3,4% bệnh nhân được điều trị bằng HCTZ/amlodipine 25/10 mg. Lý do thường gặp nhất gây ngừng điều trị bằng Exforge HCT là chóng mặt (1.0%) và hạ huyết áp (0.7%).

Các phản ứng phụ thường gặp nhất xảy ra trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với thuốc khác gặp ở ít nhất 2% bệnh nhân điều trị bằng Exforge HCT được trình bày trong bảng dưới đây:

Thuật ngữ được chọn	Aml/Val/HCTZ 10/320/25 mg N=582 n (%)	Val/HCTZ 320/25 mg N=559 n (%)	Aml/Val 10/320 mg N=566 n (%)	HCTZ/Aml 25/10 mg N=561 n (%)
Chóng mặt	48 (8,2)	40 (7,2)	14 (2,5)	23 (4,1)
Phù	38 (6,5)	8 (1,4)	65 (11,5)	63 (11,2)
Nhức đầu	30 (5,2)	31 (5,5)	30 (5,3)	40 (7,1)
Khó tiêu	13 (2,2)	5 (0,9)	6 (1,1)	2 (0,4)
Mệt mỏi	13 (2,2)	15 (2,7)	12 (2,1)	8 (1,4)
Cơ thất cơ	13 (2,2)	7 (1,3)	7 (1,2)	5 (0,9)
Đau lưng	12 (2,1)	13 (2,3)	5 (0,9)	12 (2,1)
Buồn nôn	12 (2,1)	7 (1,3)	10 (1,8)	12 (2,1)
Viêm mũi họng	12 (2,1)	13 (2,3)	13 (2,3)	12 (2,1)

Các phản ứng phụ liên quan đến tư thế đứng (hạ huyết áp thể đứng và chóng mặt tư thế) được ghi nhận ở 0,5% bệnh nhân. Các phản ứng phụ khác xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng với Exforge HCT (> 0,2%) được liệt kê dưới đây. Không thể xác định có phải những phản ứng phụ này có mối quan hệ nhân quả với Exforge HCT hay không.

Rối loạn tim: nhịp tim nhanh

Rối loạn tai và mê đạo: chóng mặt, ù tai

Rối loạn mắt: nhìn mờ

Rối loạn tiêu hóa: tiêu chảy, đau bụng trên, nôn, đau bụng, đau răng, khô miệng, viêm dạ dày, trĩ

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: suy nhược, đau ngực không do tim, ớn lạnh, khó chịu

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm phế quản, cúm, viêm họng, áp xe răng, viêm dạ dày ruột do virus, nhiễm trùng đường hô hấp, viêm mũi, nhiễm trùng đường tiết niệu

Tổn thương, ngộ độc và các biến chứng do thủ thuật: tổn thương ở lưng, đụng giập, bong gân khớp, đau do thủ thuật

Xét nghiệm: tăng acid uric huyết, tăng creatine phosphokinase huyết, giảm cân

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm kali huyết, đái tháo đường, tăng lipid huyết, giảm natri huyết

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết: đau ở các chi, đau khớp, đau cơ xương khớp, yếu cơ, yếu cơ xương khớp, cứng cơ xương khớp, sưng khớp, đau cổ, viêm xương khớp, viêm gân

Rối loạn hệ thần kinh: dị cảm, buồn ngủ, ngất, hội chứng ống cổ tay, rối loạn chú ý, chóng mặt tư thế, rối loạn vị giác, khó chịu ở đầu, ngủ lịm, nhức đầu do viêm xoang, run

Rối loạn tâm thần: lo âu, trầm cảm, mất ngủ

Rối loạn thận và tiết niệu: tiểu đất

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: rối loạn cương

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: khó thở, sung huyết mũi, ho, đau họng-thanh quản

Rối loạn da và mô dưới da: ngứa, tăng tiết mồ hôi, ra mồ hôi ban đêm, nổi ban

Rối loạn mạch: hạ huyết áp

Các trường hợp riêng lẻ về phản ứng phụ đáng chú ý trên lâm sàng sau đây được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng: chán ăn, táo bón, mất nước, khó tiểu, tăng sự ngon miệng, nhiễm virus.

Amlodipine

Amlodipine đã được đánh giá về an toàn ở hơn 11.000 bệnh nhân tại Mỹ và các thử nghiệm lâm sàng ở nước ngoài. Những phản ứng phụ khác không được liệt kê ở trên đã được báo cáo < 1% nhưng > 0,1% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng hoặc trong các điều kiện của thử nghiệm mở hoặc theo kinh nghiệm tiếp thị trong đó mối quan hệ nhân quả không chắc chắn là:

Tim mạch: loạn nhịp (bao gồm nhịp nhanh thất và rung nhĩ), nhịp tim chậm, đau ngực, thiếu máu cục bộ vùng ngoại biên, ngất, hạ huyết áp tư thế, viêm mạch

Hệ thần kinh trung ương và ngoại biên: bệnh thần kinh ngoại biên, run

Tiêu hóa: chán ăn, khó nuốt, viêm tụy, tăng sản lợi

Toàn thân: phản ứng dị ứng, nóng bừng, khó chịu, rét run, lên cân

Hệ cơ xương khớp: bệnh khớp, cơ cứng cơ

Tâm thần: rối loạn chức năng sinh dục (nam và nữ), bồn chồn, giấc mơ bất thường, mất nhân cách

Da và phần phụ: phù mạch, ban đỏ đa dạng, ban đỏ, ban dát sần

Các giác quan đặc biệt: nhìn bất thường, viêm kết mạc, song thị, đau mắt, ù tai

Hệ tiết niệu: tiểu nhiều lần, rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm

Hệ thần kinh tự động: tăng tiết mồ hôi

Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng đường huyết, khát

Huyết học: giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu

Các phản ứng phụ khác đã được báo cáo với amlodipine ở tần suất $\leq 0,1\%$ bệnh nhân bao gồm: suy tim, mạch không đều, ngoại tâm thu, da đổi màu, nổi mề đay, khô da, rụng tóc, viêm da, yếu cơ, co giật, mất điều hòa, tăng trương lực, đau nửa đầu, da lạnh và ẩm ướt, lạnh dạm, kích động, quên, viêm dạ dày, tăng sự ngon miệng, phân lỏng, viêm mũi, khó tiêu, đa niệu, rối loạn khứu giác, sai lệch vị giác, điều tiết thị lực bất thường và khô mắt. Các phản ứng khác xảy ra không thường xuyên và không thể phân biệt được do thuốc hay do tình trạng bệnh đồng thời như nhồi máu cơ tim và đau thắt ngực.

Các phản ứng phụ đã được báo cáo đối với amlodipine về các chỉ định khác ngoài tăng huyết áp có thể được tìm thấy trong thông tin kê đơn đầy đủ của chất này.

Valsartan

Valsartan đã được đánh giá về an toàn ở hơn 4.000 bệnh nhân tăng huyết áp trong các thử nghiệm lâm sàng. Trong những thử nghiệm so sánh valsartan với một thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE) có hoặc không có giả dược, tỷ lệ ho khan cao hơn đáng kể ở nhóm dùng thuốc ức chế ACE (7,9%) so với ở các nhóm được dùng valsartan (2,6%) hoặc giả dược (1,5%). Trong một thử nghiệm ở 129 bệnh nhân giới hạn trên bệnh nhân ho khan khi trước đây họ đã được dùng thuốc ức chế ACE, tỷ lệ ho ở bệnh nhân được dùng valsartan, HCTZ hoặc lisinopril là 20%, 19% và 69% tương ứng ($p < 0,001$).

Các phản ứng phụ khác không được liệt kê ở trên xảy ra ở $> 0,2\%$ bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng với valsartan có đối chứng là:

Tiêu hóa: đầy hơi

Hô hấp: viêm xoang, viêm họng

Niệu sinh dục: bất lực

Các phản ứng phụ khác đã được báo cáo với valsartan về các chỉ định khác ngoài tăng huyết áp có thể được tìm thấy trong thông tin kê đơn cho Diovan.

Hydrochlorothiazide

Các phản ứng phụ khác không được liệt kê ở trên đã được báo cáo với hydrochlorothiazide, không liên quan đến quan hệ nhân quả, được liệt kê dưới đây:

Toàn thân: yếu

Tiêu hóa: viêm tụy, vàng da (vàng da ứ mật trong gan), viêm tuyến nước bọt, chuột rút, kích ứng dạ dày

Huyết học: thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết

Quá mẫn: nhạy cảm ánh sáng, nổi mề đay, viêm mạch hoại tử (viêm mạch và viêm mao mạch da), sốt, trụy hô hấp bao gồm cả viêm phổi và phù phổi, phản ứng phản vệ

Chuyển hóa: glucose niệu, tăng acid uric huyết

Hệ thần kinh/tâm thần: bồn chồn

Thận: suy thận, rối loạn chức năng thận, viêm thận kẽ

Da: ban đỏ đa dạng bao gồm cả hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy bao gồm cả hoại tử biểu bì nhiễm độc

Các giác quan đặc biệt: nhìn mờ thoáng qua, chứng thấy sắc vàng.

Kết quả xét nghiệm

Kết quả xét nghiệm đối với Exforge HCT đã đạt được trong một thử nghiệm có đối chứng sử dụng Exforge HCT với liều tối đa 10/320/25 mg so với liều tối đa của các điều trị kép, tức là valsartan/HCTZ 320/25 mg, amlodipine/valsartan 10/320 mg và HCTZ/amlodipine 25/10 mg. Các kết quả đối với những thành phần của Exforge HCT đã đạt được từ các thử nghiệm khác.

Creatinine: Ở bệnh nhân tăng huyết áp, creatinine tăng trên 50% xảy ra ở 2,1% bệnh nhân dùng Exforge HCT so với 2,4% bệnh nhân dùng valsartan/HCTZ, 0,7% bệnh nhân dùng amlodipine/valsartan và 1,8% bệnh nhân dùng HCTZ/amlodipine.

Ở bệnh nhân suy tim, đã quan sát thấy 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 nhồi máu cơ tim, đã quan sát thấy creatinine trong huyết thanh tăng gấp đôi ở 4,2% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan và 3,4% bệnh nhân được điều trị bằng captopril.

Xét nghiệm chức năng gan: Thỉnh thoảng tăng các thành phần hóa học của gan (cao hơn 150%) xảy ra ở bệnh nhân được điều trị bằng Exforge HCT.

Nitơ urê huyết (BUN): Ở bệnh nhân tăng huyết áp, đã quan sát thấy tăng trên 50% về nitơ urê huyết ở 30% bệnh nhân được điều trị bằng Exforge HCT so với 29% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan/HCTZ, 15,8% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine/valsartan và 18,5% bệnh nhân được điều trị bằng HCTZ/amlodipine. Phần lớn các trị số nitơ urê huyết vẫn duy trì trong giới hạn bình thường.

Ở bệnh nhân suy tim, đã quan sát thấy tăng trên 50% về nitơ urê huyết ở 17% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan so với 6% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Chất điện giải trong huyết thanh (Kali): Ở bệnh nhân tăng huyết áp, đã quan sát thấy giảm trên 20% về kali huyết thanh ở 6,5% bệnh nhân được điều trị bằng Exforge HCT so với 3,3% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan/HCTZ, 0,4% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine/valsartan và 19,3% bệnh nhân được điều trị bằng HCTZ/amlodipine. Đã quan sát thấy tăng trên 20% về kali ở 3,5% bệnh nhân được điều trị bằng Exforge HCT so với 2,4% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan/HCTZ, 6,2% bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine/valsartan và 2,2% bệnh nhân được điều trị bằng HCTZ/amlodipine.

Ở bệnh nhân suy tim, đã quan sát thấy tăng trên 20% về kali huyết thanh ở 10% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan so với 5,1% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (*xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng. Mất cân bằng điện giải và chuyển hóa*)

Giảm bạch cầu trung tính: Giảm bạch cầu trung tính ($< 1500/L$) đã được quan sát thấy ở 1,9% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan và 0,8% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Kinh nghiệm hậu mãi

Các phản ứng phụ bổ sung sau đây đã được báo cáo theo kinh nghiệm hậu mãi. Do những phản ứng này được báo cáo tự phát từ một nhóm dân số có kích thước không chắc chắn, không phải luôn đáng tin cậy để ước tính tần suất hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả về sự tiếp xúc với thuốc.

Amlodipine

Với amlodipine, chứng vú to ở nam giới đã được báo cáo không thường xuyên và mối quan hệ nhân quả không chắc chắn. Vàng da và tăng enzyme gan (hầu hết phù hợp với ứ mật hoặc viêm gan), trong một số trường hợp nặng đủ để phải nhập viện đã được báo cáo liên quan với việc sử dụng amlodipine.

Valsartan

Các phản ứng phụ bổ sung sau đây đã được báo cáo theo kinh nghiệm hậu mãi với valsartan hoặc valsartan/hydrochlorothiazide:

Máu và bạch huyết: Có các báo cáo rất hiếm gặp về giảm tiểu cầu

Quá mẫn: Có các báo cáo hiếm gặp về phù mạch

Tiêu hóa: Tăng enzyme gan và các báo cáo rất hiếm gặp về viêm gan

Thận: Suy giảm chức năng thận

Xét nghiệm: Tăng kali huyết

Da: Rụng tóc

Mạch: Viêm mạch

Hệ thần kinh: Ngát

Các trường hợp hiếm gặp về tiêu cơ vân đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

Hydrochlorothiazide

Các phản ứng phụ bổ sung sau đây đã được báo cáo theo kinh nghiệm hậu mãi với hydrochlorothiazide:

Suy thận cấp, rối loạn thận, thiếu máu bất sản, ban da đa dạng, sốt, co thắt cơ, suy nhược, glaucoma góc đóng cấp tính, suy tủy xương, sự kiểm soát bệnh đái tháo đường xấu đi, giảm kali huyết, tăng lipid huyết, giảm natri huyết, giảm magnesi huyết, tăng calci huyết, nhiễm kiềm giảm clo huyết, bất lực, giảm thị lực.

Những thay đổi bệnh lý về tuyến cận giáp ở bệnh nhân tăng calci huyết và giảm phosphate huyết đã được quan sát thấy ở một vài bệnh nhân điều trị bằng thiazide kéo dài. Nếu tăng calci xảy ra, cần đánh giá thêm về chẩn đoán.

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

TƯƠNG TÁC THUỐC

Valsartan – Hydrochlorothiazide

Những tương tác thuốc sau có thể xuất hiện do cả hai thành phần (Valsartan và/hoặc Hydrochlorothiazide) của Exforge HCT:

Lithium: Tăng nồng độ Lithium trong máu có thể đảo ngược và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời Lithium với các chất ức chế ACE, các chất kháng thụ thể Angiotensin II hoặc các Thiazide. Vì độ thanh thải ở thận của Lithium giảm do các Thiazide, nguy cơ độc tính của Lithium có thể tăng hơn với Exforge HCT. Vì vậy theo dõi cẩn thận nồng độ Lithium trong máu trong suốt quá trình điều trị phối hợp được khuyến cáo.

Amlodipine

Simvastatin: Sử dụng đồng thời Simvastatin với Amlodipine làm tăng nồng độ của Simvastatin. Liều giới hạn cho Simvastatin trên bệnh nhân đang dùng Amlodipine là 20 mg một ngày.

Chất ức chế CYP3A4: Khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 (mức độ trung bình và mạnh) gây tăng nồng độ của Amlodipine và có thể cần phải giảm liều Amlodipine. Cần theo dõi các triệu chứng hạ huyết áp và phù khi sử dụng Amlodipine cùng với các chất ức chế CYP3A4 để xác định sự cần thiết phải điều chỉnh liều hay không.

Chất cảm ứng CYP3A4: Không có thông tin về mức độ ảnh hưởng của các chất cảm ứng CYP3A4 lên Amlodipine. Nên theo dõi huyết áp khi sử dụng đồng thời Amlodipine với các chất cảm ứng CYP3A4.

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

Valsartan

Những tương tác thuốc sau có thể xuất hiện do Valsartan, thành phần của Exforge HCT:

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

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm thuốc ức chế chọn lọc Cyclooxygenase-2 (thuốc ức chế COX-2): Khi sử dụng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II với các thuốc NSAID, sự giảm hiệu quả hạ huyết áp có thể xảy ra. Hơn nữa, ở

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

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

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

Hydrochlorothiazide

Những tương tác thuốc sau có thể xuất hiện do Hydrochlorothiazide, thành phần của Exforge HCT:

Các thuốc chống tăng huyết áp khác: Các thiazide làm mạnh thêm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp khác (ví dụ guanethidine, methyldopa, thuốc chẹn beta, thuốc gây giãn mạch, thuốc chẹn kênh calci, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) và thuốc ức chế renin trực tiếp (DRIs)).

Thuốc giãn cơ vân: Các thiazide, bao gồm cả hydrochlorothiazide làm mạnh thêm tác dụng giãn cơ vân như các dẫn xuất của curare.

Các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali huyết thanh: Tác dụng làm giảm kali huyết của thuốc lợi tiểu có thể tăng lên do sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu làm bài tiết kali niệu, corticosteroid, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, các dẫn xuất của acid salicylic hoặc thuốc chống loạn nhịp (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ natri huyết thanh: Tác dụng làm giảm natri huyết của các thuốc lợi tiểu có thể tăng lên do sử dụng đồng thời với các thuốc như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc chống động kinh, v.v... Cần phải thận trọng khi sử dụng những thuốc này dài hạn (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Thuốc chống đái tháo đường: Các thiazide có thể làm thay đổi sự dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống.

Glycoside digitalis: Giảm kali huyết hoặc giảm maginesi huyết do thiazide có thể xảy ra dưới dạng các tác dụng không mong muốn, làm dễ khởi phát loạn nhịp tim do digitalis (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và thuốc ức chế chọn lọc COX-2: Dùng đồng thời với các NSAID (ví dụ các dẫn xuất của acid salicylic, indomethacin) có thể làm yếu hoạt tính lợi tiểu và chống tăng huyết áp của thành phần thiazide trong Exforge HCT. Giảm thể tích máu đồng thời có thể gây suy thận cấp.

Allopurinol: Sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu thiazide (bao gồm cả hydrochlorothiazide) có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.

Amantadine: Sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu thiazide (bao gồm cả hydrochlorothiazide) có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ do amantadine.

Các thuốc chống khối u tân sinh (ví dụ cyclophosphamide, methotrexate): Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm giảm sự bài tiết các thuốc gây độc tế bào qua thận và làm tăng cường tác dụng ức chế tủy.

Các thuốc kháng cholinergic: Sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide có thể tăng lên do các thuốc kháng cholinergic (ví dụ atropine, biperiden), dường như do giảm nhu động dạ dày-ruột và tốc độ làm rỗng dạ dày. Ngược lại, các thuốc hỗ trợ nhu động (prokinetic) như cisapride có thể làm giảm sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu nhóm thiazide.

Resin trao đổi ion: Sự hấp thu các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm cả hydrochlorothiazide, bị giảm do cholestyramine hoặc colestipol. Tuy nhiên, dùng xen kẽ liều hydrochlorothiazide và resin bằng cách sử dụng hydrochlorothiazide ít nhất 4 giờ trước hoặc 4-6 giờ sau khi dùng resin sẽ có khả năng giảm thiểu sự tương tác.

Vitamin D: Sử dụng các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm cả hydrochlorothiazide, với vitamin D hoặc các muối calci có thể làm tăng mạnh calci huyết thanh.

Ciclosporin: Điều trị đồng thời với ciclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric huyết và các biến chứng dạng bệnh gút.

Muối calci: Sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide có thể dẫn đến tăng calci huyết do tăng tái hấp thu calci ở ống thận.

Diazoxide: Các thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng tác dụng tăng đường huyết của diazoxide.

Methyldopa: Đã có báo cáo trong y văn về thiếu máu tan huyết xảy ra khi dùng đồng thời hydrochlorothiazide và methyldopa.

Rượu, barbiturate hoặc thuốc ngủ: Sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide với rượu, barbiturate hoặc thuốc ngủ có thể làm tăng hạ huyết áp thể đứng.

Các amine vận mạch: Hydrochlorothiazide có thể làm giảm đáp ứng với các amine vận mạch như noradrenaline. Ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này chưa rõ và không đủ để ngăn cản việc sử dụng chúng.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai

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

Phụ nữ có thai

Cũng như với bất kỳ loại thuốc nào khác cũng tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), không được dùng Exforge HCT ở phụ nữ có thai (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH). 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) cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ đã được báo cáo gây ra tổn thương và chết thai đang phát triển. Ngoài ra, theo các dữ liệu hồi cứu, việc dùng các chất ức chế men chuyển angiotensin trong 3 tháng đầu của thai kỳ có liên quan với nguy cơ tiềm ẩn về khuyết tật bẩm sinh. Hydrochlorothiazide đi qua nhau thai. Đã có báo cáo về sảy thai tự nhiên, ít dịch ối và rối loạn chức năng thận ở trẻ sơ sinh khi người phụ nữ mang thai vô ý dùng valsartan.

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng với amlodipine ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu với amlodipine trên động vật cho thấy độc tính đối với sự sinh sản ở liều gấp 8 lần liều tối đa khuyến cáo cho người là 10 mg (xem phần CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG). Chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn đối với người.

Phối nhiễm trong tử cung với thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm cả hydrochlorothiazide có liên quan với vàng da hoặc giảm tiểu cầu ở thai hoặc trẻ sơ sinh và có thể liên quan với các phản ứng phụ khác xảy ra ở người lớn.

Nếu phát hiện có thai trong thời gian điều trị, phải ngừng dùng Exforge HCT càng sớm càng tốt.

Cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Không có thông tin về tác dụng của amlodipine, valsartan hoặc hydrochlorothiazide trên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu trên chuột cống không cho thấy bất kỳ tác dụng nào của amlodipine, valsartan hoặc hydrochlorothiazide trên khả năng sinh sản (xem phần CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

QUÁ LIỀU

Chưa có kinh nghiệm về quá liều Exforge HCT. Triệu chứng chính của 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 cuộc tử vong.

Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều amlodipine bắt buộc phải hỗ trợ tim mạch tích cực bao gồm cả theo dõi thường xuyên chức năng tim và hô hấp, nâng cao các chi và chú ý đến thể tích dịch lưu thông và lượng nước tiểu.

Thuốc gây co mạch có thể hữu ích trong việc phục hồi trương lực mạch và huyết áp, với điều kiện là không bị chống chỉ định sử dụng. Nếu mới dùng thuốc, có thể xem xét gây nôn hoặc

rửa dạ dày. Sử dụng than hoạt tính 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.

Tiêm tĩnh mạch Calcium Gluconate có thể có lợi trong việc làm đảo ngược tác động của việc ức chế kênh Calci.

Cả valsartan và amlodipine không chắc có thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu trong khi sử dụng thanh thải HCTZ có thể đạt được do thẩm phân.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG 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.

DUỢC LÝ LÂM SÀNG

Dược lực học (PD)

Exforge HCT kết hợp ba 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, valsartan thuộc nhóm thuốc đối kháng angiotensin II (Ang II) và hydrochlorothiazide thuộc nhóm thuốc lợi tiểu thiazide. Sự kết hợp ba thành phần này có tác dụng bổ trợ cho tác dụng chống tăng huyết áp, làm giảm huyết áp đến một mức độ mạnh hơn so với khi dùng mỗi thành phần đơn độc.

Amlodipine

Thành phần amlodipine của Exforge HCT 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 di chuyển các ion calci từ ngoại bào vào bên trong những tế bào này qua các kênh ion đặc hiệu.

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

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

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

Cũng như các thuốc khác chặn kênh calci, các chỉ số về 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

hường 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.

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

Valsartan

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

Valsartan không ức chế men chuyển angiotensin (ACE), còn được gọi là kininase II, chuyển angiotensin I thành angiotensin II và làm thoái biến bradykinin. Do không có tác dụng nào trên men chuyển angiotensin và không tăng 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 chống tăng huyết áp xảy ra trong vòng 2 giờ và sự giảm huyết áp đạt đỉnh trong vòng 4-6 giờ. Tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài trên 24 giờ sau khi dùng thuốc. Trong thời gian dùng lặp lại, tác dụng giảm huyết áp tối đa ở bất kỳ liều dùng nào thường đạt được trong vòng 2-4 tuần và duy trì trong suốt thời gian điều trị dài hạn. Ngừng valsartan đột ngột không liên quan với tăng huyết áp hồi ứng hoặc các phản ứng có hại khác trên lâm sàng.

Valsartan đã được chứng minh làm giảm đáng kể thời gian nằm viện ở bệnh nhân bị suy tim mạn tính (độ II-IV theo phân loại của Hội Tim New York - NYHA). Lợi ích đạt được nhiều nhất ở bệnh nhân không điều trị chất ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn beta.

Valsartan còn cho thấy làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch ở những bệnh nhân đã ổn định trên lâm sàng với suy thất trái hoặc rối loạn chức năng thất trái sau khi bị nhồi máu cơ tim.

Hydrochlorothiazide

Vị trí tác dụng của các thuốc lợi tiểu thiazide chủ yếu ở ống lượn xa của thận. Người ta đã thấy là có một thụ thể ái lực cao ở vỏ thận là vị trí gắn chủ yếu đối với tác dụng lợi tiểu của thiazide và ức chế sự vận chuyển NaCl ở ống lượn xa. Cơ chế tác dụng của thiazide thông qua sự ức chế hệ thống đồng vận chuyển Na^+Cl^- , có lẽ do cạnh tranh đối với vị trí Cl^- , do đó ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu điện giải, dẫn đến tăng trực tiếp sự bài xuất natri và chloride đến một mức độ gần tương đương. Và gián tiếp do tác dụng lợi tiểu này làm giảm thể tích huyết tương, kết quả là làm tăng về hoạt động của renin trong huyết tương, sự tiết aldosterone và mất kali qua nước tiểu, và giảm kali huyết thanh.

Dược động học (PK)

Sự tuyến tính

Valsartan, amlodipine và HCTZ 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.

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.

Biến đổi sinh học/Chuyển hóa: 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/Chuyển hóa: Valsartan không được biến đổi đến một mức 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 ($t_{1/2\alpha} < 1$ giờ và $t_{1/2\beta}$ 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.

Hydrochlorothiazide

Hấp thu: Sau khi dùng một liều uống hydrochlorothiazide được hấp thu nhanh (thời gian đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương - T_{max} khoảng 2 giờ). Sự tăng diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình là tuyến tính và tỷ lệ với liều dùng trong phạm vi liều điều trị. Đã có báo cáo dùng đồng thời với thức ăn cùng làm tăng và làm giảm khả dụng toàn thân của hydrochlorothiazide so với lúc đói. Những tác dụng này ít quan trọng và không có mấy ý nghĩa trên lâm sàng. Sinh khả dụng tuyệt đối của hydrochlorothiazide là 60-80% sau khi dùng đường uống.

Phân bố: Động học phân bố và thải trừ thường được mô tả dưới dạng hàm số phân rã hai số mũ, với thời gian bán thải cuối cùng là 6-15 giờ. Thể tích phân bố biểu kiến là 4-8 lít/kg. Hydrochlorothiazide trong tuần hoàn gắn với protein huyết thanh (40-70%), chủ yếu là với albumin huyết thanh. Hydrochlorothiazide cũng tích lũy trong hồng cầu gấp khoảng 3 lần nồng độ trong huyết tương.

Biến đổi sinh học/Chuyển hóa: HCTZ được bài tiết chủ yếu dưới dạng thuốc không đổi.

Thải trừ: Hydrochlorothiazide được thải trừ khỏi huyết tương với thời gian bán thải trung bình từ 6-15 giờ trong phase thải trừ cuối cùng. Không có thay đổi về động học của hydrochlorothiazide khi dùng liều lặp lại, và sự tích lũy thuốc rất ít khi dùng liều 1 lần/ngày. Hơn 95% liều hấp thu được bài tiết dưới dạng hợp chất không đổi trong nước tiểu.

Amlodipine/ Valsartan/ Hydrochlorothiazide

Sau khi dùng Exforge HCT đường uống ở người lớn bình thường khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipine đạt được sau 6-8 giờ, valsartan sau 3 giờ và HCTZ sau 2 giờ. Tốc độ và mức độ hấp thu amlodipine, valsartan và HCTZ từ Exforge HCT tương tự như khi được dùng dưới dạng các dạng bào chế riêng rẽ.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

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

Mức tiếp xúc toàn thân với valsartan tăng nhẹ ở người cao tuổi khi so với người trẻ, nhưng điều này không cho thấy có bất kỳ ý nghĩa lâm sàng nào.

Các dữ liệu còn giới hạn cho thấy là độ thanh thải toàn thân của hydrochlorothiazide giảm ở cả người khỏe mạnh và người cao tuổi tăng huyết áp so với người trẻ tình nguyện khỏe mạnh.

Vi ba 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 tiếp xúc với valsartan (được đo bằng diện tích dưới đường cong - 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 xem thêm phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Trong trường hợp suy thận, nồng độ đỉnh và trị số AUC trong huyết tương trung bình của hydrochlorothiazide tăng và tốc độ bài tiết nước tiểu giảm. Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, thời gian bán thải trung bình hầu như tăng gấp đôi. Độ thanh thải thận của hydrochlorothiazide cũng giảm đến một mức độ lớn so với độ thanh thải thận khoảng 300 ml/phút ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng Exforge HCT ở bệnh nhân bị suy thận nặng (tốc độ lọc của cầu thận (GFR) < 30 ml/phút) (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Suy gan

Bệnh nhân suy gan có độ thanh thải amlodipine giảm dẫn đến tăng diện tích dưới đường cong (AUC) khoảng 40-60%. Về trung bình, ở bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính nhẹ đến trung bình, mức tiếp xúc với valsartan (được đo bằng trị số diện tích dưới đường cong) gấp hai lần mức tiếp xúc được thấy ở những người tình nguyện khỏe mạnh (tương ứng với tuổi, giới và cân nặng). Bệnh gan không ảnh hưởng đáng kể đến được động học của hydrochlorothiazide và không cần xem xét giảm liều. Tuy nhiên, cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng Exforge HCT ở bệnh nhân có các rối loạn tắc nghẽn đường mật và suy gan nặng (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Exforge HCT đã được khảo sát trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với hoạt chất trên bệnh nhân tăng huyết áp. Tổng cộng có 2271 bệnh nhân tăng huyết áp trung bình đến nặng (huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình lúc ban đầu là 170/107 mmHg) đã được điều trị bằng amlodipine/valsartan/HCTZ 10/320/25 mg, valsartan/HCTZ 320/25 mg, amlodipine/valsartan 10/320 mg, hoặc HCTZ/amlodipine 25/10 mg. Vào lúc bắt đầu nghiên cứu, các bệnh nhân được chỉ định các liều thấp hơn của sự phối hợp điều trị và được chuẩn độ đến liều điều trị đầy đủ vào tuần thứ 2. Tổng cộng có 55% bệnh nhân nam, 14% từ 65 tuổi trở lên, 72% là người da trắng và 17% là người da đen.

Ở tuần thứ 8, mức giảm trung bình về huyết áp tâm thu/tâm trương là 39,7/24,7 mmHg với Exforge HCT (n=571), 32,0/19,7 mmHg với valsartan/HCTZ (n=553), 33,5/21,5 mmHg với amlodipine/valsartan (n=558) và 31,5/19,5 với amlodipine/HCTZ (n=554). Liều pháp phối

hợp ba thuốc trội hơn về mặt thống kê so với mỗi một trong ba trị liệu phối hợp kép về mức giảm huyết áp tâm thu và tâm trương. Mức giảm về huyết áp tâm thu/tâm trương khi dùng Exforge HCT là 7,6/5,0 mmHg nhiều hơn so với valsartan/HCTZ, 6,2/3,3 mmHg nhiều hơn so với amlodipine/valsartan, và 8,2/5,3 mmHg nhiều hơn so với amlodipine/HCTZ. Hiệu quả làm giảm huyết áp đầy đủ đạt được sau 2 tuần sử dụng liều Exforge HCT tối đa. Tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa thống kê về số bệnh nhân đạt được sự kiểm soát huyết áp (<140/90 mmHg) với Exforge HCT (71%) so với mỗi một trong ba trị liệu phối hợp kép (45-54%).

Một phân nhóm gồm 268 bệnh nhân đã được nghiên cứu với sự theo dõi huyết áp ngoại trú. Đã quan sát thấy mức giảm huyết áp tâm thu và tâm trương trong 24 giờ trội hơn về mặt lâm sàng và thống kê khi dùng trị liệu phối hợp ba thuốc so với valsartan/HCTZ, valsartan/amlodipine và HCTZ/amlodipine.

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

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide

Trong một loạt các nghiên cứu về an toàn tiền lâm sàng được tiến hành ở một số loài động vật với amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Exforge HCT), không có phát hiện nào làm loại trừ việc sử dụng liều điều trị của Exforge HCT ở người. Các nghiên cứu về an toàn tiền lâm sàng với amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide đã được tiến hành trên chuột cống với thời gian đến 13 tuần và mức liều không quan sát thấy tác dụng có hại (NOAEL) được xác định là 0,5/8/1,25 mg/kg/ngày. Các liều cao hơn của sự phối hợp này ($\geq 2/32/5$ mg/kg/ngày) dẫn đến giảm khối lượng của hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit và hồng cầu lưới), tăng urê huyết thanh, tăng creatinine huyết thanh, tăng kali huyết thanh, tăng sản tế bào cạnh cầu thận (JG) và các trường hợp ăn mòn khu trú ở dạ dày tuyến của chuột cống. Tất cả những thay đổi này có thể hồi phục sau thời gian phục hồi 4 tuần và được xem là các tác dụng được lý quá mức.

Dạng phối hợp amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide chưa được thử nghiệm về tính gây đột biến, gây gây nhiễm sắc thể, hiệu suất sinh sản hoặc khả năng gây ung thư vì không có bằng chứng về bất kỳ tương tác nào giữa các thuốc này – là những thuốc đã được lưu hành trên thị trường trong thời gian dài.

Amlodipine

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

Không tìm thấy bằng chứng về khả năng gây quái thai hoặc độc tính phôi/thai khi chuột cống và thỏ mang thai được điều trị bằng amlodipine maleate dạng uống với các liều đến 10 mg amlodipine/kg/ngày trong các giai đoạn hình thành các cơ quan chính tương ứng. Tuy nhiên, cỡ lứa đẻ giảm đáng kể (vào khoảng 50%) và số chết lưu trong tử cung giảm đáng kể (khoảng

5 lần). Amlodipine đã cho thấy kéo dài thời gian mang thai và thời gian chuyển dạ trên chuột cống ở liều này.

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

Valsartan

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

Trong một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành trên một số loài động vật, không có các phát hiện làm loại trừ việc sử dụng liều điều trị của valsartan ở người. Trong các nghiên cứu về an toàn tiền lâm sàng, liều cao valsartan (200-600 mg/kg thể trọng) đã gây ra trên chuột cống sự giảm các thông số về hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit) và dấu hiệu thay đổi về huyết động ở thận (urê huyết tương tăng nhẹ, tăng sản ống thận và tăng bạch cầu ái kiềm trên chuột cống đực). Những liều này trên chuột cống (200 và 600 mg/kg/ngày) gấp khoảng 6-18 lần liều tối đa khuyến cáo cho người tính trên cơ sở mg/m^2 (tính toán giả định với liều uống 320 mg/ngày và một bệnh nhân 60 kg). Ở khi đười sóc với các liều tương tự, các thay đổi là tương tự tuy nặng hơn, đặc biệt là ở thận mà các thay đổi phát triển thành bệnh thận bao gồm cả tăng urê và creatinine. Phi đại tế bào cạnh cầu thận cũng đã gặp ở cả hai loài. Tất cả những thay đổi được xem là gây ra bởi tác dụng dược lý của valsartan tạo ra hạ huyết áp kéo dài, đặc biệt trên khi đười sóc. Đối với các liều điều trị của valsartan ở người, sự phi đại tế bào cạnh cầu thận dường như không có bất kỳ ý nghĩa nào. Trong các nghiên cứu về sự phát triển phôi-thai, (phân đoạn II) trên chuột nhắt, chuột cống và thỏ, đã quan sát thấy độc tính với thai liên quan với độc tính ở mẹ trên chuột cống với các liều valsartan ≥ 200 mg/kg/ngày và trên thỏ với các liều ≥ 10 mg/kg/ngày. Trong một nghiên cứu về độc tính chu sinh và sau sinh (phân đoạn III), thể hệ con của chuột cống được cho dùng 600 mg/kg trong 3 tháng cuối thai kỳ và trong khi cho con bú đã cho thấy giảm nhẹ tỷ lệ sống còn và chậm phát triển nhẹ.

Hydrochlorothiazide

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

Valsartan/Hydrochlorothiazide

Trong một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành trên một số loài động vật, không có các phát hiện làm loại trừ việc sử dụng liều điều trị của valsartan/hydrochlorothiazide ở người. Các liều cao của valsartan/hydrochlorothiazide (100:31,25 đến 600:187,5 mg/kg thể trọng) đã gây ra trên chuột cống sự giảm các thông số về hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit) và dấu hiệu thay đổi về huyết động ở thận (urê huyết tương tăng từ trung bình đến nặng, tăng kali và magnesi huyết tương, tăng nhẹ thể tích nước tiểu và các chất điện giải, tăng bạch cầu ái kiềm từ tối thiểu đến nhẹ và phi đại tiểu động mạch trước cầu thận ở mức liều cao nhất). Ở khi đười sóc (30:9,375 đến 400:125 mg/kg), các thay đổi khá tương tự mặc dù nặng hơn, đặc biệt ở các mức liều cao hơn và ở thận các thay đổi phát triển thành bệnh thận, bao gồm cả tăng urê và creatinine. Khi đười sóc cũng có những thay đổi ở niêm mạc đường tiêu hóa với liều 30:9,373 đến 400:125 mg/kg. Phi đại tế bào cạnh cầu thận cũng đã gặp ở chuột cống và khi đười sóc. Tất cả những thay đổi được xem là gây ra bởi tác dụng dược lý của valsartan/hydrochlorothiazide là tác dụng hiệp đồng (làm mạnh thêm khoảng 10

lần so với dùng valsartan đơn độc) hơn là phụ trợ, tạo ra hạ huyết áp kéo dài, đặc biệt trên khi đuôi sóc. Đối với các liều điều trị của valsartan/hydrochlorothiazide ở người, sự phi đại tế bào cạnh cầu thận dường như không có bất kỳ liên quan nào. Các phát hiện chính về an toàn tiền lâm sàng được cho là do tác dụng dược lý của các hợp chất mà dường như tác động hiệp đồng và không có bằng chứng về bất kỳ sự tương tác nào giữa 2 hợp chất. Trên lâm sàng, tác dụng của 2 hợp chất là phụ trợ, và các phát hiện tiền lâm sàng đã không cho thấy bất kỳ ý nghĩa lâm sàng nào. Dạng phối hợp valsartan/hydrochlorothiazide chưa được thử nghiệm về tính gây đột biến, gây gây nhiễm sắc thể hoặc khả năng gây ung thư vì không có bằng chứng về bất kỳ tương tác nào giữa 2 hợp chất này.

Amlodipine:Valsartan

Trong một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành trên một số loài động vật với amlodipine/valsartan, không có các phát hiện 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 phối hợp amlodipine/valsartan trên chuột cống và khi đuôi sóc cũng như các nghiên cứu trên chuột cống để khảo sát độc tính về sự phát triển của phôi-thai

Trong một nghiên cứu 13 tuần về độc tính đường uống trên chuột cống, đã quan sát thấy viêm tuyến dạ dày liên quan với amlodipine/valsartan ở chuột đực với liều $\geq 3/48$ mg/kg/ngày và ở chuột cái với liều $\geq 7.5/120$ mg/kg/ngày. Không quan sát thấy các tác dụng này trong nghiên cứu 13 tuần trên khi đuôi sóc ở bất kỳ liều dùng nào, mặc dù đã quan sát thấy viêm ruột già chỉ trên khi đuôi sóc với liều cao (không có ảnh hưởng nào ở liều $\leq 5/80$ mg/kg/ngày). Các tác dụng phụ về tiêu hóa được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng với Exforge không thường gặp hơn với dạng phối hợp so với các đơn trị liệu tương ứng.

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

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

TƯƠNG KÝ

Chưa được ghi nhận

TÁ DƯỢC

5/160/12,5 mg: Cellulose vi tinh thể; crospovidone; silic dạng keo khan; magnesi stearate; hypromellose, macrogol 4000, talc, titan dioxide (E171).

10/160/12,5 mg: Cellulose vi tinh thể; crospovidone; silic dạng keo khan; magnesi stearate; hypromellose, macrogol 4000, talc, titan dioxide (E171), oxide sắt màu vàng (E172), oxide sắt màu đỏ (E172).

5/160/25 mg: Cellulose vi tinh thể; crospovidone; silic dạng keo khan, magnesi stearate, hypromellose, macrogol 4000, talc, titan dioxide (E171), oxide sắt màu vàng (E172).

10/160/25 mg: Cellulose vi tinh thể; crospovidone; silic dạng keo khan, magnesi stearate, hypromellose, macrogol 4000, talc, oxide sắt màu vàng (E172).

10/320/25 mg: Cellulose vi tinh thể; crospovidone; silic dạng keo khan, magnesi stearate, hypromellose, macrogol 4000, talc, oxide sắt màu vàng (E172).

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

TƯƠNG KỶ

Chưa được ghi nhận.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

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

Không dùng Exforge HCT quá hạn sử dụng được ghi “EXP” trên bao bì.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- **Exforge HCT 5/160/12,5 mg:** Hộp 1 vỉ x 7 viên nén bao phim; Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.
- **Exforge HCT 10/160/12,5 mg:** Hộp 1 vỉ x 7 viên nén bao phim; Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.
- **Exforge HCT 5/160/25 mg:** Hộp 1 vỉ x 7 viên nén bao phim; Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.
- **Exforge HCT 10/160/25 mg:** Hộp 1 vỉ x 7 viên nén bao phim; Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.
- **Exforge HCT 10/320/25 mg:** Hộp 1 vỉ x viên nén bao phim; Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.

Nhà sản xuất:

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein, Switzerland

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 07 năm 2013

® = nhãn hiệu đã đăng ký

Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

