

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tâm tử trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

1. TÊN THUỐC

AMLOR®

2. THÀNH PHẦN HOẠT CHẤT:

Thành phần hoạt chất: Amlodipin besilat

Mỗi viên nang cứng chứa amlodipin besilat tương đương với 5 mg amlodipin.

Thành phần tá dược: xem mục 6.1 **Danh mục tá dược.**

3. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng.

Nang số 3 với thân nang màu trắng đục, nắp nang màu vàng đục, có in chữ AML 5 và logo Pfizer màu đen, bên trong chứa bột đồng nhất màu trắng đến hơi vàng nhạt, không có chất tạp nhiễm nhìn được bằng mắt thường.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

Tăng huyết áp

Đau thắt ngực ổn định mạn tính

Đau thắt ngực do co thắt mạch (Đau thắt ngực Prinzmetal)

4.2 Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Người lớn

Đối với tăng huyết áp và đau thắt ngực, liều khởi đầu thông thường là 5 mg amlodipin mỗi ngày một lần, có thể tăng lên đến liều tối đa là 10 mg mỗi ngày một lần tùy theo đáp ứng của mỗi bệnh nhân.

Ở bệnh nhân bị tăng huyết áp, amlodipin đã được sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu thiazid, các thuốc ức chế thụ thể α -adrenergic, các thuốc ức chế thụ thể thụ thể β -adrenergic hoặc các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin. Đối với đau thắt ngực, amlodipin có thể được sử dụng trong đơn trị liệu hoặc đồng thời với các thuốc chống đau thắt ngực khác trên bệnh nhân bị đau thắt ngực kháng các dẫn chất nitrat và/hoặc các liệu thuốc chẹn beta thích hợp.

Không cần thiết phải điều chỉnh liều amlodipin trong trường hợp dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu thiazid, các thuốc ức chế thụ thể α -adrenergic, các thuốc ức chế thụ thể β -adrenergic hay các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi

Khả năng dung nạp của bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi là như nhau khi sử dụng mức liều amlodipin tương tự. Các liệu thông thường được khuyến cáo sử dụng cho người cao tuổi, và nên thận trọng khi tăng liều (xem mục 5.2 **Đặc tính dược động học**).

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Liều dùng khuyến cáo chưa được thiết lập ở bệnh nhân suy gan mức độ từ nhẹ đến trung bình; do đó, nên chọn liều một cách thận trọng và điều trị bắt đầu với liều thấp nhất có hiệu quả (xem các mục 4.4 **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng** và 5.2 **Đặc tính dược động học**). Đặc tính dược động học của amlodipin chưa được nghiên cứu trong các trường hợp suy gan nặng. Nên bắt đầu dùng amlodipin từ liều thấp nhất và tăng chậm ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận

Suy thận đối nồng độ amlodipin trong huyết tương không liên quan đến mức độ suy thận; do đó, khuyến cáo sử dụng liều dùng thông thường. Amlodipin không thể thẩm tách được.

Nhóm đối tượng trẻ em

Trẻ em và thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi bị tăng huyết áp

Liều khởi đầu chống tăng huyết áp dùng đồng uống được khuyến cáo ở trẻ em từ 6 đến 17 tuổi là 2,5 mg một lần mỗi ngày, sau đó có thể tăng tăng lên đến 5 mg một lần mỗi ngày nếu chưa đạt được huyết áp mong muốn sau bốn tuần. Các liệu cho hơn 5 mg một lần mỗi ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi (xem các mục 5.1 **Đặc tính dược lực học** và 5.2 **Đặc tính dược động học**).

Không thể chia liều amlodipin 2,5 mg đối với dạng bào chế này, để xuất sử dụng viên nén amlodipin 5 mg thay thế. Viên nén amlodipin 5 mg có thể được chia đôi để cung cấp liều 2,5 mg.

Trẻ em dưới 6 tuổi

Không có dữ liệu.

Cách dùng

Viên nang cứng dùng qua đường uống.

4.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định sử dụng amlodipin trên các bệnh nhân sau:

- Nhạy cảm với các dẫn chất dihydropyridin, amlodipin hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục 6.1 **Danh mục tá dược**;
- Hạ huyết áp nặng;
- Sốc (bao gồm sốc tim);
- Tắc nghẽn đường ra thất trái (ví dụ hẹp động mạch chủ nặng);
- Suy tim huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp.

4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Sử dụng ở bệnh nhân suy tim

Trong một nghiên cứu dài hạn có kiểm chứng bằng giả dược (nghiên cứu PRAISE-2) sử dụng amlodipin trên những bệnh nhân bị suy tim không do nguyên gốc thiếu máu, độ III và IV theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York (New York Heart Association - NYHA), amlodipin được báo cáo là có liên quan tới sự gia tăng tỷ lệ phù phổi. Tuy nhiên không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ bệnh nhân bị suy tim trầm trọng hơn ở nhóm amlodipin so với nhóm giả dược (xin xem mục 5.1. **Đặc tính dược lực học**).

Sử dụng ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Cũng giống như tất cả các thuốc chẹn kênh calci khác, thời gian bán thải của amlodipin bị kéo dài ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan và liều khuyến cáo cho các bệnh nhân này vẫn chưa được thiết lập. Do đó amlodipin cần phải được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân này.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Amlodipin đã được chứng minh là sử dụng an toàn với các thuốc lợi tiểu thiazid, ức chế thụ thể α -adrenergic, ức chế thụ thể β -adrenergic, các thuốc ức chế ACE, các nitrat tác dụng kéo dài, nitroglycerin ngâm dưới lưỡi, các thuốc chống viêm không steroid, các kháng sinh và các thuốc hạ đường huyết đường uống.

Các dữ liệu *in vitro* từ các nghiên cứu trên huyết tương người đã cho thấy rằng amlodipin không gây ảnh hưởng đến sự gắn kết với protein huyết tương của các thuốc nghiên cứu (digoxin, phenytoin, warfarin hay indomethacin).

Simvastatin

Dùng nhiều liều 10 mg amlodipin đồng thời với 80 mg simvastatin làm tăng 77% tỷ lệ phơi nhiễm với simvastatin so với chỉ dùng simvastatin. Với bệnh nhân dùng amlodipin, giới hạn liều của simvastatin là 20 mg/ngày.

Nước bưởi chùm

Dùng đồng thời 240 ml nước bưởi chùm với một liều uống duy nhất 10 mg amlodipin ở 20 người tình nguyện khỏe mạnh không gây ảnh hưởng đáng kể lên dược động học của amlodipin. Nghiên cứu này không cho phép kiểm tra ảnh hưởng của dạng đa hình di truyền của CYP3A4, enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa amlodipin; vì thế không nên dùng amlodipin cùng với bưởi chùm hoặc nước bưởi chùm vì sinh khả dụng có thể tăng ở một số bệnh nhân dẫn đến làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Chất ức chế CYP3A4

Dùng đồng thời 180 mg liều hàng ngày của diltiazem với 5 mg amlodipin trên người cao tuổi (69-87 tuổi) bị tăng huyết áp làm tăng 57% tỷ lệ phơi nhiễm hệ thống với amlodipin. Dùng đồng thời với erythromycin trên người tình nguyện khỏe mạnh (18-43 tuổi) không làm thay đổi đáng kể tỷ lệ phơi nhiễm hệ thống với amlodipin (tăng 22% điện tích dưới đường cong [AUC]). Mặc dù liên quan làm sáng của các nghiên cứu này chưa chắc chắn, sự thay đổi dược động học có thể sẽ rõ rệt hơn ở bệnh nhân cao tuổi.

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 (như ketoconazol, itraconazol, ritonavir) có thể làm tăng nồng độ amlodipin trong huyết tương lớn hơn nhiều so với diltiazem. Nên thận trọng khi sử dụng amlodipin cùng với các chất ức chế CYP3A4.

Clarithromycin

Clarithromycin là một chất ức chế CYP3A4. Nguy cơ hạ huyết áp tăng ở bệnh nhân dùng clarithromycin cùng với amlodipin. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi sử dụng đồng thời amlodipin với clarithromycin.

Các chất cảm ứng CYP3A4

Hiện không có dữ liệu về ảnh hưởng của các chất cảm ứng CYP3A4 lên amlodipin. Sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin, *Hypericum perforatum*) có thể làm giảm nồng độ amlodipin trong huyết tương. Nên thận trọng khi sử dụng amlodipin cùng với các chất cảm ứng CYP34.

Trong những nghiên cứu dưới đây, không có sự thay đổi đáng kể về dược động học của amlodipin hay của các thuốc khác trong nghiên cứu khi dùng kết hợp.

Các nghiên cứu đặc biệt: Ảnh hưởng của các thuốc khác lên amlodipin.

Cimetidin

Dùng đồng thời amlodipin và cimetidin không làm thay đổi dược động học của amlodipin.

Muối nhôm/Muối magesi (Thuốc trung hòa acid dạ dày)

Sử dụng đồng thời các thuốc kháng acid là muối nhôm và muối magesi với một liều duy nhất amlodipin không gây ảnh hưởng đáng kể lên dược động học của amlodipin.

Sildenafil

Sử dụng liều duy nhất 100 mg sildenafil ở các đối tượng bị tăng huyết áp về cả không làm ảnh hưởng đến các thông số dược động học của amlodipin. Khi sử dụng phối hợp amlodipin và sildenafil, mỗi thuốc đều có tác dụng hạ huyết áp một cách độc lập.

Các nghiên cứu đặc biệt: Ảnh hưởng của amlodipin lên các thuốc khác

Atorvastatin

Dùng đồng thời nhiều liều 10 mg amlodipin với 80 mg atorvastatin không làm thay đổi đáng kể các thông số dược động học của atorvastatin ở trạng thái ổn định trong huyết tương.

Digoxin

Sử dụng đồng thời amlodipin với digoxin không làm thay đổi nồng độ digoxin trong huyết thanh hoặc độ thanh thải của thận của digoxin ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Ethanol (Rượu)

Sử dụng đồng thời liều hạ đa liều 10 mg amlodipin không gây ảnh hưởng đáng kể lên dược động học của ethanol.

Warfarin

Dùng đồng thời amlodipin với warfarin không làm thay đổi thời gian ức chế prothrombin của warfarin.

Cyclosporin

Chưa có các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa cyclosporin và amlodipin ở những người tình nguyện khỏe mạnh hoặc nhóm đối tượng khác ngoại trừ các bệnh nhân ghép thận.

Tacrolimus

Có nguy cơ tăng nồng độ tacrolimus trong máu khi sử dụng đồng thời với amlodipin. Để tránh độc tính của tacrolimus, khi sử dụng amlodipin ở bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus thì cần phải giám sát nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều tacrolimus nếu thích hợp.

Mục tiêu cơ học của các thuốc ức chế Rapamycin (mTOR)

Các thuốc ức chế mTOR chẳng hạn như sirolimus, temsirolimus, và everolimus là cơ chất của CYP3A. Amlodipin là một thuốc ức chế CYP3A yếu. Khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR, amlodipin có thể làm tăng phơi nhiễm của các thuốc ức chế mTOR.

Các tương tác giữa thuốc với các xét nghiệm sinh hoá:

Chưa được biết.

4.6 Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú

Độc an toàn của amlodipin ở phụ nữ có thai và cho con bú chưa được thiết lập. Amlodipin không gây độc trong các nghiên cứu trên hệ sinh sản của động vật, ngoại trừ việc làm chậm quá trình chuyển dạ và kéo dài thời gian đẻ ở chuột với mức liều cao gấp 50 lần liều khuyến cáo sử dụng tối đa ở người. Do đó chỉ nên sử dụng amlodipin trong thời kỳ mang thai khi không có biện pháp thay thế an toàn hơn và khi bản thân bệnh nhân được sự rủi ro lớn hơn cho bà mẹ và phôi thai. Không có ảnh hưởng nào đến khả năng thụ thai trên chuột sử dụng amlodipin (xin xem mục 5.3. **Đử liệu an toàn tiền lâm sàng**).

Kinh nghiệm sử dụng trên người cho thấy rằng amlodipin có đi qua sữa mẹ. Tỷ lệ nồng độ trung vị của amlodipin trong sữa/huyết tương ở 31 phụ nữ đang cho con bú bị cao

huyết áp do thai kỳ là 0,85 sau khi sử dụng amlodipin ở liều khởi đầu là 5 mg một lần mỗi ngày, liều này được điều chỉnh nếu cần (liều dùng trung bình hàng ngày và liều dùng hàng ngày theo thể trọng lần lượt là 6 mg và 98,7 mcg/kg). Liều dùng hàng ngày ước tính của amlodipin mà trẻ sơ sinh nhận được qua sữa mẹ là 4,17 mcg/kg.

4.7 Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Amlodipin có thể gây ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nếu bệnh nhân dùng amlodipin bị chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn, khả năng phản ứng của họ có thể bị suy giảm. Bệnh nhân cần được cảnh báo thận trọng, đặc biệt từ lúc bắt đầu điều trị.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Amlodipin được dung nạp tốt, ở các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược trên các bệnh nhân tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực, tác dụng phụ hay gặp nhất là:

Phản loại hệ cơ quan của MedDRA	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ thần kinh	đau đầu, chóng mặt, ngủ gà
Rối loạn tim	đánh trống ngực
Rối loạn mạch	mặt đỏ bừng
Rối loạn hệ tiêu hoá	đau bụng, buồn nôn
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc	phù, mệt mỏi

Trong các nghiên cứu lâm sàng này, không thấy có bất kỳ sự bất thường có ý nghĩa lâm sàng nào lên các kết quả xét nghiệm sinh hoá có liên quan đến amlodipin.

Các tác dụng phụ ít gặp hơn ghi nhận được sau khi thuốc được đưa ra thị trường bao gồm:

Phản loại hệ cơ quan của MedDRA	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hạch bạch huyết	giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	tăng đường huyết
Rối loạn tâm thần	mất ngủ, thay đổi tâm tính
Rối loạn hệ thần kinh	tăng trương lực cơ, giảm xúc giác/dị cảm, bệnh thần kinh ngoại biên, bất tỉnh, rối loạn vị giác, run rẩy, rối loạn hệ tiêu hóa
Rối loạn thị giác	suy giảm thị giác
Rối loạn thính giác và tai trong	ù tai
Rối loạn mạch	hạ huyết áp, viêm mạch máu
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	ho, khó thở, viêm mũi
Rối loạn tiêu hóa	thay đổi thời quen đi ngoài, khô miệng, khó tiêu (bao gồm cả viêm dạ dày), tăng sản lợi, viêm tụy, ợ mửa
Rối loạn da và mô dưới da	rung đột, tăng tiết mồ hôi, ban xuất huyết, da biến màu, mày dạn
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	đau khớp, đau lưng, co cơ, đau cơ
Rối loạn thận và đường tiết niệu	tăng tiểu nhất, rối loạn tiểu tiện, đi tiểu ban đêm
Rối loạn hệ sinh sản và vú	vú to ở nam giới, rối loạn cương dương
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc	suy nhược, khó chịu, đau
Các chỉ số xét nghiệm (nghiên cứu)	tăng/giảm cân

Các biến cố hiếm khi được báo cáo là phản ứng dị ứng bao gồm ngứa, phát ban, phù mạch và hồng ban đa dạng.

Viêm gan, vàng da và tăng enzym gan cũng đã được báo cáo với tỷ lệ rất ít (chủ yếu đi kèm với tác mắt). Có một số trường hợp nặng cần phải nhập viện đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng amlodipin. Trong nhiều trường hợp, mối quan hệ nhân quả giữa các tác dụng không mong muốn trên với việc sử dụng amlodipin là không rõ ràng.

Cũng giống như với các thuốc chẹn kênh calci khác, các biến cố bất lợi sau đây rất hiếm khi được báo cáo và không thể phân biệt được với tiến trình tự nhiên của các bệnh hiện mắc: nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim (bao gồm nhịp chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ) và đau ngực.

Các biến cố hiếm khi được báo cáo là phản ứng dị ứng bao gồm ngứa, phát ban, phù mạch và hồng ban đa dạng.

Viêm gan, vàng da và tăng enzym gan cũng đã được báo cáo với tỷ lệ rất ít (chủ yếu đi kèm với tác mắt). Có một số trường hợp nặng cần phải nhập viện đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng amlodipin. Trong nhiều trường hợp, mối quan hệ nhân quả giữa các tác dụng không mong muốn trên với việc sử dụng amlodipin là không rõ ràng.

Cũng giống như với các thuốc chẹn kênh calci khác, các biến cố bất lợi sau đây rất hiếm khi được báo cáo và không thể phân biệt được với tiến trình tự nhiên của các bệnh hiện mắc: nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim (bao gồm nhịp chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ) và đau ngực.

Bệnh nhi (6-17 tuổi)

Amlodipin dung nạp tốt ở trẻ em. Các biến cố bất lợi này tương tự như những biến cố bất lợi quan sát thấy ở người lớn. Trong một nghiên cứu với 268 trẻ em, những biến cố bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là:

Phản loại hệ cơ quan của MedDRA	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ thần kinh	đau đầu, chóng mặt
Rối loạn mạch	giãn mạch
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	chảy máu cam
Rối loạn tiêu hóa	đau bụng
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc	suy nhược

Phản lớn các biến cố bất lợi có mức độ nhẹ hoặc trung bình. Các biến cố bất lợi nặng (chủ yếu là đau đầu) gặp phải ở 7,2% bệnh nhân dùng amlodipin 2,5 mg; 4,5% dùng amlodipin 5 mg và 4,6% dùng giả dược. Li do phổ biến nhất của việc ngừng tham gia nghiên cứu là tăng huyết áp không kiểm soát được. Không có trường hợp ngừng tham gia nghiên cứu nào có liên quan đến các kết quả xét nghiệm bất thường. Không có sự thay đổi đáng kể nào về nhịp tim.

4.9 Quá liều và cách xử trí

Các dữ liệu hiện có gợi ý rằng việc xử lý mức độ lớn có thể gây giảm mạch ngoại vi và có thể kèm theo nhịp tim nhanh. Có báo cáo về sự tụt mạnh huyết áp, có thể kéo dài và bao gồm sốc có tử vong.

Sự hấp thu amlodipin giảm đáng kể khi chỉ định than hoạt ngay sau hoặc trong vòng 2 giờ sau khi uống amlodipin 10 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Trong vài trường hợp có thể cần đến rửa dạ dày. Với các trường hợp tự huyết áp nặng do việc sử dụng liều amlodipin, cần phải có các biện pháp hỗ trợ tim mạch tích cực bao gồm việc theo dõi thường xuyên các chức năng về tim mạch và hô hấp, kê cao tay chân và chú ý đến thể tích tuần hoàn và lượng nước uống. Có thể sử dụng một thuốc co mạch để phục hồi trương lực mạch máu và huyết áp, miễn là bệnh nhân không có chống chỉ định sử dụng thuốc đó. Có thể

tiềm tính mạch calci gluconat để đảo ngược lại tác dụng chặn kênh calci. Do amlodipin gắn kết nhiều với protein huyết tương nên thẩm phân không mang lại kết quả trong trường hợp này.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học
Nhóm dược lý: thuốc chặn kênh calci chọn lọc tác động chủ yếu trên mạch máu, mã ATC: C08 CA01.
Amlodipin là 1 thuốc chặn dòng ion calci (thuốc chặn kênh chậm hay chất đối vận ion calci) và ức chế dòng ion calci qua màng tế bào vào trong các tế bào cơ trơn ở tim và mạch máu.

Cơ chế hay huyết áp của amlodipin là do tác dụng giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu. Cơ chế chính xác của amlodipin làm giảm đau thắt ngực vẫn chưa được xác định đầy đủ, nhưng amlodipin làm giảm gánh nặng thiếu máu tổng cộng do hai tác dụng sau:

- 1) Amlodipin làm giảm các tiêu động mạch ngoại vi và do đó làm giảm sức cản ngoại vi tổng cộng đối với tim (giảm hậu gánh). Do nhịp tim không thay đổi, nên sự giảm gánh nặng này cho tim làm giảm tiêu thụ năng lượng và nhu cầu oxy của cơ tim.
- 2) Cơ chế tác dụng của amlodipin cũng có thể bao gồm việc giảm các động mạch vành chính và các tiêu động mạch vành, cả ở vùng thiếu máu và vùng bình thường. Sự giãn mạch này làm gia tăng việc cung cấp oxy cho cơ tim ở những bệnh nhân bị co thắt động mạch vành (đau thắt ngực Prinzmetal hay đau thắt ngực biến thiên) và làm giảm các cơn co thắt mạch vành do hít thuốc lá.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, liều một lần/ngày cho thấy có sự giảm huyết áp đáng kể về mặt lâm sàng ở cả tư thế nằm và đứng trong suốt khoảng cách liều 24 giờ. Do đặc điểm khởi phát tác dụng chậm, làm hạ huyết áp nhanh không phải là một trong những tác dụng của amlodipin.

Ở bệnh nhân bị đau thắt ngực, việc sử dụng amlodipin một lần/ngày làm tăng thời gian gắng sức tổng cộng, thời gian khởi đầu cơn đau thắt ngực và thời gian cho đến lúc ức chế đoạn 1 mm ST và làm giảm cả tần số cơn đau thắt ngực và giảm sử dụng viên nén nitroglycerin.

Chưa phát hiện thấy amlodipin có liên quan đến bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào về chuyển hóa hay thay đổi về lipid huyết tương và amlodipin phù hợp để sử dụng ở bệnh nhân hen, đái tháo đường và gout.

Sử dụng ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành

Tác dụng của amlodipin đến tỉ suất bệnh và tỉ lệ tử vong do bệnh tim mạch, điển hình của bệnh cơ vừa động mạch vành và xơ vữa động mạch cảnh được nghiên cứu trong Thử nghiệm tiến cứu, ngẫu nhiên đánh giá ảnh hưởng của Norvasc trên hệ mạch (nghiên cứu PREVENT). Nghiên cứu đã trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược này theo dõi 825 bệnh nhân bị bệnh động mạch vành (CAD) được xác định bằng cách chụp động mạch vành trong vòng 3 năm. Quần thể nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân đã có tiền sử nhồi máu cơ tim (MI) (45%), tạo hình mạch vành qua da (percutaneous transluminal coronary angioplasty - PTCA) tại lần khám ban đầu (42%), hoặc tiến sử đau thắt ngực (69%). Độ nặng của bệnh động mạch vành (CAD) nằm trong khoảng từ bệnh 1 nhánh động mạch (45%) đến trên 3 nhánh động mạch (21%). Bệnh nhân bị tăng huyết áp không kiểm soát được (huyết áp tâm trương [DBP] > 95 mmHg) bị loại khỏi nghiên cứu. Các biến cố tim mạch chính được đánh giá bởi một hội đồng với các tiêu chí đánh giá được giữ kín. Mặc dù không thấy có tác động rõ ràng nào đến tỉ lệ diễn tiến của các tổn thương động mạch vành, amlodipin đã ngăn chặn diễn tiến của việc mảng trong mạch vành bị dày lên. Những bệnh nhân điều trị bằng amlodipin được quan sát thấy có giảm đáng kể (-31%) về tiêu chí đánh giá kết hợp bao gồm tử vong do bệnh tim mạch, MI, đột quỵ, PTCA, phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG), nhập viện do đau thắt ngực không ổn định và suy tim sung huyết (CHF) trầm trọng lên. Cũng quan sát thấy tỉ lệ thực hiện thủ tục tái thông mạch (PTCA và CABG) giảm đáng kể (-42%) ở bệnh nhân được điều trị bằng amlodipin. Các trường hợp nhập viện do đau thắt ngực không ổn định cũng ít hơn (-33%) ở bệnh nhân điều trị bằng amlodipin so với nhóm giả dược.

Hiệu quả của amlodipin trong ngăn ngừa các biến cố lâm sàng ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành đã được đánh giá trong một nghiên cứu độc lập, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược trên 1997 bệnh nhân, so sánh Amlodipin với Enalapril trong việc hạn chế xuất hiện thuyên tắc huyết khối (CAMELOT). Trong số những bệnh nhân này, có 663 người được điều trị bằng amlodipin 5 mg đến 10 mg và 655 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, ngoài các điều trị tiêu chuẩn bao gồm các thuốc statin, thuốc ức chế thụ thể β-adrenergic, thuốc lợi tiểu và aspirin, trong vòng 2 năm. Kết quả chính về hiệu quả của thuốc được trình bày trong Bảng 1. Các kết quả cho thấy rằng điều trị bằng amlodipin có liên quan đến việc giảm các trường hợp nhập viện do đau thắt ngực và thực hiện thủ thuật tái thông mạch ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành.

Bảng 1. Tỉ lệ kết quả lâm sàng có ý nghĩa của Nghiên cứu CAMELOT

Kết quả lâm sàng	CAMELOT		
	Amlodipin (n = 663)	Giả dược (n = 655)	Tỉ lệ giảm nguy cơ (giá trị p)
N (%)			
Tiêu chí đánh giá kết hợp về tim mạch*	110 (16,6)	151 (23,1)	31% (0,003)
Nhập viện do đau thắt ngực	51 (7,7)	84 (12,8)	42% (0,002)
Tái thông mạch vành	78 (11,8)	103 (15,7)	27% (0,033)

* 1) Được định nghĩa trong nghiên cứu CAMELOT là các trường hợp tử vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, ngưng tim khi hồi tỉnh, tái thông mạch vành, nhập viện do đau thắt ngực, nhập viện vì bệnh suy tim sung huyết (CHF), đột quỵ gây tử vong hoặc không gây tử vong hoặc thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA), bất kỳ chẩn đoán nào về các bệnh mạch máu ngoại biên (PVD) ở bệnh nhân được đưa ra trong quá trình chẩn đoán PVD hoặc bất kỳ bệnh tương tự như đau thắt ngực do thiếu máu não do điều trị PVD.

2) Tiêu chí đánh giá kết hợp về tim mạch (CV) là tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả của nghiên cứu CAMELOT.

Thử nghiệm về Điều trị để ngăn ngừa đau tim (ALLHAT)

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi về tỉ suất bệnh và tỉ lệ tử vong mang tên Thử nghiệm về Điều trị tăng huyết áp và giảm lipid máu để ngăn ngừa nhồi máu cơ tim (ALLHAT) đã được thực hiện để so sánh những liệu pháp sử dụng thuốc mới hơn: amlodipin 2,5 mg/ngày đến 10 mg/ngày (chặn kênh calci) hoặc lisinopril 10 mg/ngày đến 40 mg/ngày (ức chế ACE) được dùng như liệu pháp đầu tay so với thuốc lợi tiểu thiazid chlorthalidon 12,5 mg/ngày đến

25 mg/ngày ở những ca tăng huyết áp nhẹ đến trung bình.

Tổng cộng có 33357 bệnh nhân tăng huyết áp tuổi từ 55 trở lên được phân bố ngẫu nhiên và theo dõi trong thời gian trung bình là 4,9 năm. Các bệnh nhân có thêm ít nhất là một yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành (CHD), bao gồm MI hoặc đột quỵ trong > 6 tháng hoặc có hồ sơ ghi nhận về các bệnh xơ vữa động mạch (CVD) khác (tổng cộng 51,5%), đái tháo đường tuýp 2 (36,1%), lipoprotein – C tỉ trọng cao (HDL-C) < 35 mg/dL (11,6%), phi đại tâm thất trái được chẩn đoán bằng điện tâm đồ hoặc siêu âm tim (20,9%), hoặc hiện tại đang hút thuốc lá (21,9%).

Tiêu chí đánh giá chính là tiêu chí kết hợp bao gồm bệnh mạch vành (CHD) gây tử vong hoặc MI không gây tử vong. Không có sự khác biệt đáng kể trên tiêu chí đánh giá chính giữa liệu pháp chứa amlodipin và liệu pháp chứa chlorthalidon: RR 0,98; 95% CI [0,90-1,07], p = 0,65. Ngoài ra, không có sự khác biệt đáng kể nào về tỉ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân giữa liệu pháp chứa amlodipin và liệu pháp chứa chlorthalidon: RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02], p = 0,20.

Sử dụng trên bệnh nhân suy tim

Các nghiên cứu về huyết động và các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng dựa trên các thử nghiệm gắng sức ở những bệnh nhân suy tim độ II-IV theo NYHA cho thấy rằng amlodipin không dẫn đến suy giảm về mặt lâm sàng, dựa vào khả năng cung cấp được các hoạt động gắng sức, phân suất tổng máu của tâm thất trái và triệu chứng học lâm sàng.

Một nghiên cứu có đối chứng dùng giả dược (PRAISE) được thiết kế để đánh giá các bệnh nhân suy tim độ III-IV theo NYHA sử dụng digoxin, thuốc lợi tiểu và các thuốc ức chế ACE cho thấy rằng amlodipin không dẫn đến việc tăng tỉ lệ tử vong hoặc chỉ số kết hợp giữa tỉ lệ tử vong và tình trạng bệnh ở những bệnh nhân suy tim.

Trong nghiên cứu kế tiếp có đối chứng dùng giả dược theo dõi dài hạn (PRAISE-2) về amlodipin ở những bệnh nhân suy tim độ III và IV theo NYHA mà không có triệu chứng lâm sàng hay không có các kết quả khách quan gợi ý về bệnh thiếu máu cơ tim thiếu máu, với liều ổn định của các thuốc ức chế ACE, thuốc điều trị suy tim, và thuốc lợi tiểu, amlodipin không làm thay đổi tổng tỉ lệ tử vong hoặc tỉ lệ tử vong do bệnh tim mạch. Trên cùng một thử nghiệm này, amlodipin có liên quan đến việc tăng ghi nhận các trường hợp phù phổi mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về tỉ lệ các trường hợp suy tim nặng hơn giữa nhóm dùng amlodipin so với nhóm dùng giả dược.

Sử dụng trên bệnh nhi (6 đến 17 tuổi)

Hiệu quả của amlodipin trên bệnh nhi bị tăng huyết áp từ 6 đến 17 tuổi được chứng minh trong một thử nghiệm dùng thuốc ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, mù đôi, trong 8 tuần trên 268 bệnh nhân bị tăng huyết áp. Tất cả các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bằng 2,5 mg hoặc 5 mg và được theo dõi trong 4 tuần, sau đó họ được chọn ngẫu nhiên để tiếp tục dùng 2,5 mg hoặc 5 mg amlodipin hoặc giả dược thêm 4 tuần tiếp theo. So với thời điểm ban đầu, điều trị một lần mỗi ngày bằng amlodipin 5 mg làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương có ý nghĩa thống kê. Mức giảm trung bình huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi điều chỉnh theo giả dược được ước tính là 5,0 mmHg đối với liều amlodipin 5 mg và 3,3 mmHg đối với liều amlodipin 2,5 mg. Phân tích nhóm cho thấy hiệu quả trên các bệnh nhi nhỏ tuổi hơn từ 6 đến 13 tuổi là tương đương với các bệnh nhi lớn tuổi hơn từ 14 đến 17 tuổi.

5.2 Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống các liều điều trị, amlodipin được hấp thu tốt với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 6 đến 12 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối được ước lượng vào khoảng 64% - 80%. Thời kỳ phân bố là khoảng 21 L/kg. Sự hấp thu amlodipin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 97,5% amlodipin trong tuần hoàn gắn với protein huyết tương.

Chuyển hoá/thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương của amlodipin nằm trong khoảng từ 35 đến 50 giờ và phù hợp với liều dùng thuốc một lần hàng ngày. Nồng độ ở trạng thái hằng định trong huyết tương đạt được sau 7 đến 8 ngày dùng thuốc liên tục. Amlodipin được chuyển hóa phần lớn tại gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính, với 10% chất ban đầu và 60% chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu.

Sử dụng ở người cao tuổi

Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipin là giống nhau giữa người cao tuổi và người trẻ. Tuy nhiên độ thanh thải của amlodipin có khuynh hướng giảm kéo theo sự gia tăng của diện tích dưới đường cong (AUC) và thời gian bán thải ở các bệnh nhân cao tuổi. Diện tích dưới đường cong và thời gian bán thải ở bệnh nhân suy tim sung huyết (CHF) cũng tăng lên như dự kiến ở nhóm tuổi được nghiên cứu.

Sử dụng ở bệnh nhi

Trong một nghiên cứu lâm sàng dùng thuốc dài hạn, 73 bệnh nhi bị tăng huyết áp từ 12 tháng tuổi đến ít hơn hoặc bằng 17 tuổi được cho dùng amlodipin với liều trung bình mỗi ngày 0,17 mg/kg. Độ thanh thải ở các đối tượng có cân nặng trung vị 45 kg lần lượt là 23,7 L/giờ và 17,6 L/giờ ở nam giới và nữ giới. Khoảng chi số này tương tự với các mức ước tính đã công bố là 24,8 L/giờ ở người lớn 70 kg. Thệ tích phân bố ước tính trung bình cho một bệnh nhân 45 kg là 1130 L (25,11 L/kg). Quan sát thấy tác dụng trên huyết áp được duy trì trong suốt khoảng cách liều 24 giờ, với chênh lệch nhỏ về tác dụng biến thiên ở định và day. Khi so sánh với các thông tin đã có về được đồng học ở người lớn, các thông số quan sát được trong nghiên cứu này cho thấy liều dùng một lần mỗi ngày là thích hợp.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Khả năng gây ung thư, gây đột biến và suy giảm chức năng sinh sản

Không thấy có dấu hiệu ung thư ở chuột cống và chuột nhắt được điều trị với amlodipin trong chế độ ăn trong 2 năm, với nồng độ được tính toán để mức liều dùng hàng ngày là 0,5; 1,25 và 2,5 mg/kg/ngày. Liều dùng cao nhất (0 chuột nhắt và tương tự với chuột cống là gấp đôi* liều chỉ định lâm sàng tối đa - 10 mg tính theo mg/m²) gần với mức tổng liều được dùng nạp với chuột nhắt nhưng không phải với chuột cống.

Các nghiên cứu về khả năng gây đột biến cho thấy thuốc không gây ảnh hưởng trên hệ gen hoặc nhiễm sắc thể.

Không có ảnh hưởng tới chức năng sinh sản của chuột cống dùng amlodipin (chuột đực dùng 64 ngày và chuột cái dùng 14 ngày trước khi giao phối) ở liều lên tới 10 mg/kg/ngày (8 lần* liều tối đa chỉ định cho người, 10 mg tính theo mg/m²).

* Dựa trên bệnh nhân thể trọng 50 kg.

6. ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Danh mục tá dược

Cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô, magnesium stearat. Vỏ nang chứa gelatin, quinolin vàng, titan dioxide. Mực in chứa shellac glaze và oxyd sắt đen.

6.2 Tương kỵ

Không áp dụng.

6.3 Hạn dùng

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang suat.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bào quản

Bảo quản dưới 30° C, tránh ẩm.

6.5 Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng.

6.6 Lưu ý đặc biệt khi loại bỏ và các xử lý khác

Không áp dụng.

6.7 Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

7. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poce Sur Cisse, Pháp.

® Nhãn hiệu đã đăng ký

Pl Date: Aug 12, 2024

Reference CDS version: 11.0

Reference CDS date: Mar 10, 2017