

25/94

Nhân BS DK

22809

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 05-09-2016



Zone de collage sans
verniss, ni impression/
Gluing area without
varnish and printing

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
Chỉ định, Cách dùng, Chống chỉ định và các thông tin khác: Xin xem tờ hướng dẫn
sử dụng kèm theo.
Mỗi viên nang cứng chứa amlodipine besilate tương đương với 5mg amlodipine.
Bảo quản dưới 30°C, tránh ẩm.
Sản xuất tại: Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Porce Sur Cisse, Pháp.
DNNK: XXXX



Ⓡ Thuốc bán theo đơn



AMlor[®]
amlodipine
5 mg

HỘP 3 VỈ x 10 VIÊN NANG CỨNG

SĐK: XXXX

Mfg. (NSX):

Lot n° (Số lô SX):

Exp. (HĐ):

For information format of text
Lot No (Số lô SX): xxxxxxxx
Exp (HĐ): DD-MM-YYYY
Mfg (NSX): DD-MM-YYYY

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.
READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.
Indications, dosage and administration, contraindications and other information:
please refer to the package insert.
Each hard capsule contains amlodipine besilate equivalent to 5mg amlodipine.
Store below 30°C, protect from moisture.
Manufactured by:
Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Porce Sur Cisse, France.
© Trademark.



mock-up from
8405555

Ⓡ Prescription only

AMlor[®]
amlodipine
5 mg

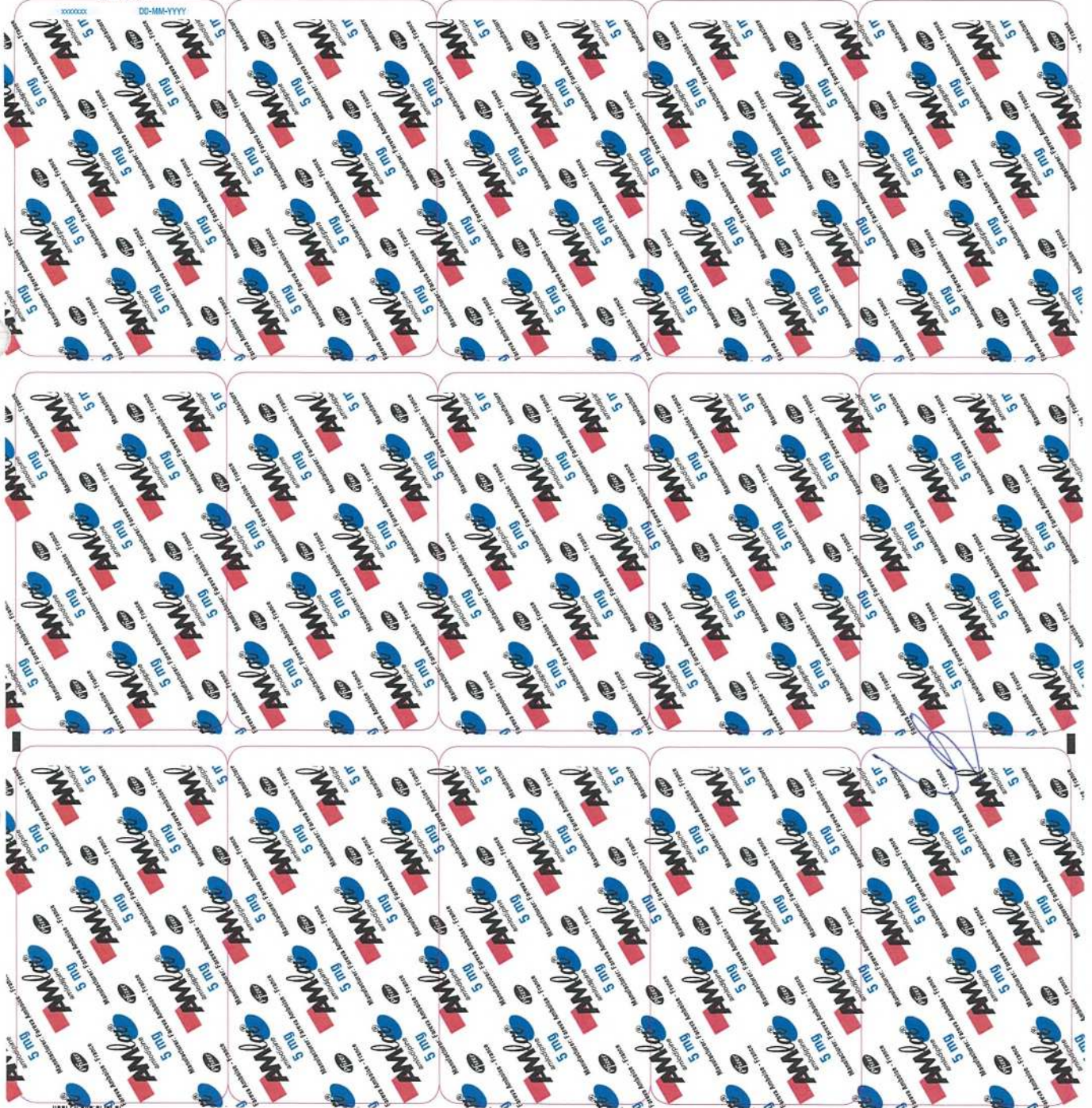
BOX OF 3 BLISTERS x 10 HARD CAPSULES





PAS = 260 mm

Variable data printed on line (without pre-fix)
on all blisters



SENS DE DEFILEMENT →
LAIZE 282 mm

LPD Title: Amlodipine Besilate
LPD date: Apr 28, 2016
Country: Vietnam
Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date : Jul 10, 2014

AMLOR®

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều chỉ định.

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

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.



1. TÊN THUỐC

AMLOR®

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Hoạt chất: Amlodipin besilat

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

3. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng với thân nang màu trắng, nắp nang màu vàng, có in chìm chữ 'AML 5' và logo Pfizer màu đen.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

Tăng huyết áp

Amlodipin được chỉ định điều trị đầu tay trong bệnh tăng huyết áp và có thể được sử dụng đơn độc để kiểm soát huyết áp ở phần lớn các bệnh nhân. Những bệnh nhân không có đáp ứng tốt với một thuốc điều trị tăng huyết áp đơn độc nào đó (ngoài amlodipin) có thể thu được lợi ích từ việc bổ sung thêm amlodipin, sử dụng phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc ức chế thụ thể α -adrenergic, thuốc ức chế thụ thể β -adrenergic hoặc thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin (ACE).

Amlodipin cũng được chỉ định để giảm các nguy cơ của bệnh mạch vành (CHD) gây tử vong và nhồi máu cơ tim (MI) không gây tử vong, và giảm nguy cơ đột quỵ.

LPD Title: Amlodipine Besilate

LPD date: Apr 28, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date: Jul 10, 2014

Bệnh mạch vành

Amlodipin được chỉ định để giảm nguy cơ tái phát bệnh mạch vành và sự cần thiết phải nhập viện do đau thắt ngực ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành (CAD).

Đau thắt ngực ổn định mạn tính

Amlodipin được chỉ định điều trị đau ngực trong bệnh thiếu máu cơ tim, do sự tắc nghẽn cố định (đau thắt ngực ổn định) và/hoặc do sự co thắt của động mạch vành (đau thắt ngực Prinzmetal hay đau thắt ngực biến thiên). Amlodipin có thể được sử dụng ngay cả khi chỉ có những triệu chứng lâm sàng gợi ý khả năng có co thắt mạch, mặc dù khi đó vẫn chưa thể khẳng định được hoàn toàn là co thắt mạch hay không. Amlodipin có thể được sử dụng đơn độc như là đơn trị liệu, hoặc phối hợp với các thuốc chống đau thắt ngực khác ở những bệnh nhân bị đau thắt ngực mà đã kháng trị với nitrat và/hoặc với các thuốc ức chế thụ thể β -adrenergic đã dùng đủ liều.

4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng

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.

Với các bệnh nhân mắc bệnh mạch vành thì liều khuyến cáo là 5 mg đến 10 mg mỗi ngày một lần. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy phần lớn bệnh nhân cần liều 10 mg (xin xem mục 5.1

Đặc tính dược động học – Sử dụng trên bệnh nhân mắc bệnh mạch vành).

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 β -adrenergic hay các thuốc ức chế ACE.

Sử dụng ở người cao tuổi

Nên dùng theo liều bình thường. Dùng amlodipin liều như nhau đối với cả bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi cho thấy thuốc có khả năng dung nạp tốt tương đương nhau ở cả 2 nhóm tuổi.

Sử dụng ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Xin xem mục 4.4 **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng.**

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận

Có thể sử dụng amlodipin với liều bình thường cho bệnh nhân suy thận. Sự thay đổi nồng độ amlodipin trong huyết tương không liên quan đến mức độ suy thận. Amlodipin không thể thẩm tách được.

4.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng amlodipin ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với các dihydropyridin* hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

* Amlodipin là thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin.

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 nguồn gốc thiếu máu, độ III và IV theo

LPD Title: Amlodipine Besilate

LPD date: Apr 28, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date : Jul 10, 2014

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 liệu 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 ngậm dưới lưỡi, các thuốc chống viêm không steroid, các kháng sinh và các thuốc uống hạ đường huyết.

Các dữ liệu trên *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% diện tích dưới đường cong của đường biểu diễn nồng độ thuốc trong máu theo thời gian [AUC]). Mặc dù liên quan lâm sàng 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 máu lớn hơn nhiều so với diltiazem. Nên thận trọng khi sử dụng amlodipin cùng với các chất ức chế CYP3A4.

LPD Title: Amlodipine Besilate

LPD date: Apr 28, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date : Jul 10, 2014

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 CYP3A4.

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 hoà 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 vô căn 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 riêng tác dụng hạ áp của chúng.

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 nồng độ ổn định trong huyết tương.

Digoxin

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

Ethanol (Rượu)

Sử dụng đơn liều hay 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.

LPD Title: Amlodipine Besilate
LPD date: Apr 28, 2016
Country: Vietnam
Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date: Jul 10, 2014

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. Các nghiên cứu khác nhau ở bệnh nhân ghép thận cho thấy việc dùng đồng thời amlodipin với cyclosporin ảnh hưởng đến nồng độ đáy của cyclosporin từ không thay đổi đến tăng trung bình 40%. Cần xem xét để theo dõi mức cyclosporin ở bệnh nhân ghép thận dùng amlodipin.

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.

Các tương tác giữa thuốc với các xét nghiệm sinh hoá: chưa được biết.

4.6 Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Độ 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 nào an toàn hơn và khi bản thân bệnh chứa đựng 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. Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

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 kiểm chứng bằng giả dược trên các bệnh nhân tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực, tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là:

Phân loại theo hệ cơ quan theo 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 tại chỗ	phù, mệt mỏi

Trong các nghiên cứu lâm sàng này, người ta 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 không mong muốn ít gặp hơn ghi nhận được sau khi thuốc được đưa ra thị trường bao gồm:

LPD Title: Amlodipine Besilate

LPD date: Apr 28, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date : Jul 10, 2014

Phân loại theo hệ cơ quan theo MedDRA	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và 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 ngoại tháp
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 thói quen đi ngoài, khô miệng, khó tiêu (bao gồm cả viêm dạ dày), tăng sản lợi, viêm tụy, ỉa chảy
Rối loạn da và mô dưới da	rụng tóc, tăng tiết mồ hôi, ban xuất huyết, da biến màu, mày đay
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 tại chỗ	suy nhược, khó chịu, đau
Các chỉ số xét nghiệm (nghiên cứu)	tăng/giảm cân

Hiếm gặp các phản ứng dị ứng bao gồm ngứa, ban da, 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 tắc mật). 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 nêu trên với việc sử dụng amlodipin là không rõ ràng.

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

Bệnh nhân nhi (6-17 tuổi)

Amlodipin dung nạp tốt ở trẻ em. Các tác dụng không mong muốn này tương tự như những tác dụng không mong muốn quan sát thấy ở người lớn. Trong một nghiên cứu với 268 trẻ em, những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là:

LPD Title: Amlodipine Besilate

LPD date: Apr 28, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date: Jul 10, 2014

Phân loại theo hệ cơ quan theo 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 tại chỗ	Suy nhược

Phần lớn các tác dụng không mong muốn có mức độ nhẹ hoặc trung bình. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng (chủ yếu là đau đầu) được quan sát thấy ở 7,2% bệnh nhân dùng amlodipin 2,5 mg; 4,5% dùng amlodipin 5 mg và 4,6% dùng giả dược. Lý 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 bất thường về xét nghiệm. Không có sự thay đổi đáng kể nào về nhịp tim.

4.9 Quá liều

Các dữ liệu hiện có gợi ý rằng việc quá liều mức độ lớn có thể gây giãn 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 tụt huyết áp nặng do việc sử dụng quá 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 tiểu. 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 tiêm tĩnh mạch calci gluconat để đảo ngược lại tác dụng chẹn kênh calci. Do amlodipin gắn kết nhiều với protein huyết tương nên thăm phân không mang lại kết quả trong trường hợp này.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Đặc tính dược lực học

Amlodipin là 1 thuốc chẹn dòng ion calci (thuốc chẹn 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 hạ 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 giãn các tiểu 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 giãn các động mạch vành chính và các tiểu 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

LPD Title: Amlodipine Besilate

LPD date: Apr 28, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date: Jul 10, 2014

ngực Prinzmetal hay đau thắt ngực biến thiên) và làm giảm các cơn co thắt mạch vành do hút 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 gút.

Sử dụng ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành

Tác động của amlodipin đến tỉ suất bệnh và tỉ lệ tử vong do bệnh tim mạch, diễn biến của bệnh xơ vữa 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 đa 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 tiền 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 cảnh 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 quy, 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 tỷ 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.

LPD Title: Amlodipine Besilate

LPD date: Apr 28, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date: Jul 10, 2014

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

Kết quả lâm sàng N (%)	CAMELOT		Tỷ lệ giảm nguy cơ (giá trị p)
	Amlodipin (n = 663)	Giả dược (n = 655)	
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 trước đây chưa từng được chẩn đoán PVD hoặc bất kỳ những trường hợp nhập viện nào để 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 (chẹn 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 bổ 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 typ 2 (36,1%), lipoprotein – C tỉ trọng cao (HDL-C) < 35 mg/dL (11,6%), phì 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 xét nghiệm gắng sức ở những bệnh nhân suy tim độ II-IV theo NYHA cho thấy rằng amlodipin không dẫn

LPD Title: Amlodipine Besilate

LPD date: Apr 28, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date : Jul 10, 2014

đến suy giảm về mặt lâm sàng, dựa vào khả năng chịu đựng các hoạt động gắng sức, phân suất tống 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 cục bộ tiềm ẩn, 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 quần thể nghiên cứu 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 amlodipine so với nhóm dùng giả dược.

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%. Thể tích 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 hóa/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.

5.3 Các 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 kiêng 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 (ở chuột nhắt và tương tự với chuột cống là gấp

LPD Title: Amlodipine Besilate

LPD date: Apr 28, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date : Jul 10, 2014

đôi* liều chỉ định lâm sàng tối đa - 10 mg trên một đơn vị mg/m^2) gần với mức tổng liều được dung nạp với chuột nhất nhưng không phải cho 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 trên một đơn vị mg/m^2).

* Dựa trên bệnh nhân thể trọng 50 kg

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Danh mục tá dược

Cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô sấy khô, magnesi stearat. Vỏ nang chứa gelatin, quinolin vàng, oxyd sắt đen, titan dioxyd. Mực in chứa men shellac và oxyd sắt đen.

6.2 Tương kỵ

Không áp dụng.

6.3 Thời hạn sử dụng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Bảo quản

Bảo quản dưới 30°C, tránh ẩm.

6.5 Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất: Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poce Sur Cisse, Pháp.

® Nhãn hiệu đã đăng ký

LPD Date: Apr 28, 2016.

Reference CDS Date: Jul 10, 2014.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng