

183193

PRODUCT / COUNTRY : Amlor 5 mg / Vietnam SUBMISSION
CODE No. : SUB1022
CARTON SIZE : 45 x 22 x 115 mm +/- 0.5mm
CARTON SPECIFICATION No. : CTN RT
ARTWORK VERSION : 6
DATE : 13/01/2015
ARTWORK OPERATOR : SB

PMS 541 C
PMS 277 C
Key Line Does Not Print
Non Gloss Area Does Not Print



REASON FOR CHANGE:

- V1
• Submission artwork
V2
• Due to font issues, market supplied new artwork
V3
• Swap 'accent' placements on letter 'A' of 'TAM' on front panel as per request
V4
• Text updates as per annotations
V5
• Correct character as per annotation
V6
• Correct character as per annotation



173/93

94 mm

B: XXXX
EXP: MM/YYYY



>>> 1111 >>>

LPD Title: Amlodipine besilate
LPD version: 4.0 LPD date: Nov 13, 2014
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 đã được 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.

Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN THUỐC

AMLOR

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Hoạt chất: Amlodipin besilat

Mỗi viên nén chứa amlodipin besilat tương đương với 5 mg amlodipin.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén

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 khác (ngoài amlodipin) có thể có đáp ứng tốt hơn khi bổ sung thêm amlodipin, sử dụng phối hợp với thuốc lợi tiểu Thiazid, thuốc ức chế thụ thể α , thuốc ức chế thụ thể β hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Việc hạ huyết áp giúp làm giảm nguy cơ xảy ra biến cố tim mạch gây tử vong hoặc không gây tử vong, chủ yếu là đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Những lợi ích này đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm có kiểm soát của các thuốc điều trị tăng huyết áp thuộc các phân nhóm dược lý khác nhau trong đó có viên nén amlodipine besilat.

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.

Đau thắt ngực ổn định mạn tính

Amlodipin được chỉ định điều trị đau tay trong bệnh thiếu máu cơ tim, hoặc 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 có 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 nitrát và/hoặc với các thuốc ức chế thụ thể beta 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 (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 beta hay các thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Sử dụng ở người cao tuổi

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

Sử dụng ở trẻ em

Liều chỉ định điều trị tăng huyết áp dùng đường uống trên bệnh nhân nhi từ 6 đến 17 tuổi là 2,5 mg đến 5 mg một lần mỗi ngày. Liều vượt quá 5 mg mỗi ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân nhi (xem mục **5.1. Đặc tính dược lực học** và mục **5.2. Đặc tính dược động học**).

Chưa biết rõ hiệu quả của amlodipin trên huyết áp đối với bệnh nhân dưới 6 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 thâm tách được.

4.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định 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 được (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 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 lên ở nhóm amlodipin so với nhóm giả được (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 alpha, ức chế thụ thể beta, các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), các nitrat tác dụng kéo dài, nitroglycerin ngậm 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 10mg 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

Dùng đồng thời 240 ml nước bưởi với một liều uống duy nhất 10 mg amlodipin ở 20 người tình nguyện khỏe mạnh không gây ảnh hưởng đáng kể lên được 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 hoặc nước bưởi 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 cho 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 được thông báo nhiều 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.

Clarithromycin

Clarithromycin là một chất ức chế CYP3A4. Nguy cơ hạ huyết áp tăng lên 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 máu. Nên thận trọng khi sử dụng amlodipin cùng với các chất cảm ứng CYP34.

Trong những nghiên cứu dưới đây, không có những 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 magnesi (các thuốc kháng acid)

Sử dụng đồng thời các thuốc kháng acid là muối nhôm và muối magnesi với một liều duy nhất của 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.

Các nghiên cứu đặc biệt: Ảnh hưởng của Amlodipin tới các thuốc khác

Atorvastatin

Dùng đồng thời đa 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.

LPD Title: Amlodipine besilate

LPD version: 4.0

LPD date: Nov 13, 2014

Country: Vietnam

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

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.

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 cho bệnh nhân đang điều trị bằng tacrolimus, cần theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều tacrolimus khi 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 một 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 chưa đem lại sự rủi ro lớn hơn cho bà mẹ và phôi thai. Không thấy có tác động lên khả năng sinh sản của chuột cống được điều trị bằng amlodipin (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

Các kinh nghiệm lâm sàng với amlodipin đã cho thấy rằng thuốc hầu như không làm suy giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân.

LPD Title: Amlodipine besilate
 LPD version: 4.0 LPD date: Nov 13, 2014
 Country: Vietnam
 Reference CDS: Version 9.0 Reference CDS Date: Jul 10, 2014

4.8 Tác dụng không mong muốn

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

Phân loại theo hệ thống/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 hóa	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:

Phân loại theo hệ thống/cơ quan (theo MedDRA)	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ 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 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, nôn
Rối loạn da và mô dưới da	rụng lông tóc, tăng tiết mồ hôi, ban xuất huyết, sạm da, mề đay
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	đau khớp, đau lưng, co cơ, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	tiêu lắt nhất, rối loạn tiểu tiện, đi tiểu về đêm
Rối loạn hệ sinh sản và vú	vú to ở nam, rối loạn cương dương
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	suy nhược, khó chịu, đau
Chỉ số xét nghiệm/đo lường	tăng cân/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 men 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 không mong muốn 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 ở tâm 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:

Phân loại theo hệ thống/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 mức độ của các tác dụng không mong muốn là 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 2,5mg; 4,5% dùng amlodipin 5mg 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 nào ngừng tham gia nghiên cứu do có sự 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 với 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 lúc đó 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 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 thẩm phân lọc máu 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 tim và cơ trơn 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 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 làm giảm đáng kể huyết áp trên lâm sàng ở cả tư thế nằm và đứng trong suốt 24 giờ. Do đặc tính khởi đầu tác dụng chậm, nên amlodipin tránh được sự tụt huyết áp cấp khi sử dụng.

Ở bệnh nhân bị đau thắt ngực, dùng một lần/ngày amlodipin làm tăng thời gian gắng sức tổng cộng, thời gian khởi đầu cơn đau thắt ngực và thời gian đoạn ST chênh xuống 1mm, làm giảm cả tần suất cơn đau thắt ngực và giảm lượng nitroglycerin phải sử dụng.

Amlodipin không liên quan tới bất kỳ tác dụng bất lợi nào về chuyển hóa hay những thay đổi về lipid máu và thích hợp để sử dụng ở bệnh nhân bị hen, đái tháo đường và bị bệnh gút (gout).

Sử dụng ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành (CAD)

Tác dụng của amlodipin trên tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch, sự tiến triển của quá trình xơ vữa động mạch vành và động mạch cảnh đã được nghiên cứu trong thử nghiệm đánh giá tiến cứu, ngẫu nhiên tác động trên mạch máu của Norvasc (biệt được Amlor® của Pfizer - Mỹ) (Nghiên cứu PREVENT).

Nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng bằng giả dược này bao gồm 825 bệnh nhân CAD được xác định bằng phương pháp chụp mạch vành trong vòng 3 năm. Nhóm đối tượng nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân đã có tiền sử bị nhồi máu cơ tim (MI, 45%), các bệnh nhân đã được nong mạch vành qua da (PTCA) ở lần khám đầu (42%), hoặc các bệnh nhân đã có tiền sử của bệnh đau thắt ngực (69%). Mức độ trầm trọng của bệnh mạch vành được phân loại từ 1 mạch máu bị ảnh hưởng (45%) đến 3 mạch máu trở lên bị ảnh hưởng (21%). Các bệnh nhân bị tăng huyết áp mà không được kiểm soát (huyết áp tâm trương [diastolic blood pressure, DBP > 95 mmHg) bị loại ra khỏi nghiên cứu. Các biến cố tim mạch được đánh giá bởi một hội đồng với các tiêu chí đánh giá được giữ kín. Mặc dù không có tác động rõ ràng lên sự tiến triển của các tổn thương ở động mạch vành, amlodipin lại kiểm chế sự tiến triển độ dày lớp áo giữa của động mạch

cảnh. Ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng amlodipin quan sát thấy có sự giảm đáng kể (-31%) trên tiêu chí đánh giá kết hợp về tử vong do các bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, nong mạch vành qua da, phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nhập viện do cơn đau thắt ngực không ổn định và suy tim sung huyết (CHF) trầm trọng lên. Tỷ lệ thực hiện các thủ thuật tái thông mạch (nong mạch vành qua da và phẫu thuật bắc cầu mạch vành) cũng giảm đáng kể (-42%) ở nhóm điều trị bằng amlodipin. Các trường hợp nhập viện do cơn đau thắt ngực không ổn định cũng ít hơn (-32%) ở bệnh nhân điều trị bằng amlodipin so với nhóm dùng giả dược.

Hiệu quả của amlodipin trong việc ngăn ngừa các biến cố trên lâm sàng ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành (CAD) đã được đánh giá trong một nghiên cứu độc lập, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng bằng giả dược trên 1997 bệnh nhân. Nghiên cứu này so sánh giữa amlodipin và enalapril trong việc hạn chế các biến cố do huyết khối (CAMELOT). Trong số các bệnh nhân này, 663 bệnh nhân được điều trị bằng amlodipin 5 mg đến 10 mg và 655 bệnh nhân dùng giả dược, bên cạnh các điều trị tiêu chuẩn bao gồm các thuốc statin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và aspirin trong 2 năm. Những kết quả chính về hiệu quả của thuốc được trình bày trong Bảng 1. Các kết quả cho thấy rằng việc điều trị bằng amlodipin có liên quan đến sự giảm các trường hợp phải nhập viện do cơn đau thắt ngực và giảm thực hiện thủ thuật tái thông mạch ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành (CAD).

Bảng 1: Tỷ lệ các kết quả lâm sàng có ý nghĩa trong thử nghiệm CAMELOT

CAMELOT			
Các kết quả lâm sàng N (%)	Amlodipin (n = 663)	Giả dược (n = 655)	Giảm nguy cơ (giá trị p)
Tiêu chí đánh giá kết hợp về tim mạch*	110 (16,6)	151 (23,1)	31% (0,003)
Nhập viện do cơn 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 tử vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, ngăn ngừa tim mạch tái phát, tái thông mạch vành, nhập viện do cơn đau thắt ngực, nhập viện do suy tim sung huyết, đột quỵ gây tử vong hoặc đột quỵ không tử vong hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua (transient ischemic attack, TIA), bất kỳ chẩn đoán nào về bệnh mạch máu ngoại biên (peripheral vascular disease, PVD) ở bệnh nhân trước đây chưa từng được chẩn đoán là có bệnh mạch máu ngoại biên hoặc bất kỳ sự điều trị nào đối với bệnh mạch máu ngoại biên.

2) Tiêu chí đánh giá kết hợp về tim mạch (cardiovascular, CV) là tiêu chí đánh giá chính trong nghiên cứu CAMELOT.

Thử nghiệm điều trị phòng ngừa đau tim (Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT)

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi về tỷ lệ mắc bệnh – tỷ lệ tử vong mang tên Thử nghiệm Điều trị tăng huyết áp và giảm lipid máu để phòng ngừa đau tim (ALLHAT) đã được thực hiện nhằm so sánh các liệu pháp sử dụng thuốc mới hơn: amlodipin 2,5

mg/ngày đến 10 mg/ngày (thuốc chẹn kênh calci) hoặc lisinopril 10 mg/ngày đến 40 mg/ngày (thuốc ức chế men chuyển) được dùng như liệu pháp đầu tay so với thuốc lợi tiểu thiazid, chlorthalidon 12,5 mg/ngày đến 25 mg/ngày trên bệnh nhân tăng huyết áp vừa và nhẹ.

Tổng cộng 33357 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 tuổi trở lên được chọn ngẫu nhiên và theo dõi trong thời gian trung bình là 4,9 năm. Các bệnh nhân này đều có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành, bao gồm nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ trong > 6 tháng hoặc đã được ghi nhận là có các bệnh tim mạch liên quan đến xơ động mạch (tổng cộng là 51,5%), tiểu đường týp 2, HDL-C < 35 mg/dL (high-density lipoprotein, HDL-C) (11,6%), phì đại thất trái được chẩn đoán bởi điện tâm đồ hoặc chụp vang siêu âm tim (20,9%), hiện tại đang hút thuốc lá (21,9%).

Tiêu chí đánh giá chính là tiêu chí kết hợp của bệnh mạch vành (CHD) gây tử vong và nhồi máu cơ tim (MI) không gây tử vong. Không có sự khác biệt có ý nghĩa trong tiêu chí đánh giá chính giữa nhóm điều trị amlodipin và nhóm điều trị chlorthalidon: RR 0,98; 95% CI [0,90-1,07]; p=0,65. Ngoài ra, không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân giữa nhóm điều trị amlodipin và nhóm điều trị chlorthalidon: RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02]; p=0,20.

Sử dụng ở bệnh nhân suy tim

Các nghiên cứu về huyết động và các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, dựa trên hoạt động gắng sức ở các bệnh nhân bị suy tim từ độ II đến độ IV theo phân loại của NYHA (Hiệp hội tim mạch New York) đã cho thấy rằng amlodipin không gây ra sự suy giảm trên lâm sàng, được đo bởi khả năng dung nạp các hoạt động gắng sức, phân suất tống máu thất trái và các triệu chứng lâm sàng.

Một nghiên cứu có đối chứng bằng giả dược (nghiên cứu PRAISE) được thiết kế nhằm đánh giá các bệnh nhân suy tim độ III-IV theo phân loại của NYHA, đang được điều trị bằng digoxin, thuốc lợi tiểu, và các thuốc ức chế men chuyển, đã cho thấy rằng amlodipin không làm tăng nguy cơ tử vong hay tỷ lệ kết hợp tử vong và bệnh tật ở bệnh nhân suy tim.

Trong một nghiên cứu dài hạn có đối chứng bằng giả dược tiếp theo (nghiên cứu PRAISE-2) sử dụng amlodipin trên các bệnh nhân bị suy tim độ III và IV theo phân loại của NYHA, các bệnh nhân này không có các triệu chứng lâm sàng hay có các kết quả xét nghiệm khách quan gợi ý có bệnh thiếu máu cục bộ tiềm ẩn và đang dùng các liều ổn định của các thuốc ức chế men chuyển, trợ tim digitalis và thuốc lợi tiểu, kết quả cho thấy rằng amlodipin không có ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong tổng cộng hay tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch. Với cùng nhóm đối tượng nghiên cứu này, amlodipin được báo cáo có liên quan tới sự tăng các trường hợp phù phổi, mặc dù không thấy có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ các bệnh nhân bị suy tim trầm trọng lên giữa nhóm dùng amlodipin so với nhóm dùng giả dược.

Sử dụng ở bệnh nhân nhi (tuổi từ 6 đến 17)

Hiệu lực của amlodipin trên bệnh nhân nhi tăng huyết áp có độ tuổi từ 6 đến 17 đã được chứng minh trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, kéo dài 8 tuần, có đối chứng bằng giả dược trên 268 bệnh nhân nhi bị tăng huyết áp. Tất cả các bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên vào nhóm điều trị 2,5mg hoặc 5mg và theo dõi trong 4 tuần, rồi sau đó được

chọn ngẫu nhiên để tiếp tục dùng 2,5mg hoặc 5mg amlodipin hoặc giả dược trong 4 tuần tiếp theo. So sánh với lần khám ban đầu, điều trị một lần một ngày với amlodipin 5mg làm giảm huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương có ý nghĩa thống kê. Ở trường hợp dùng giả dược, huyết áp tâm thu tư thế ngồi giảm trung bình là 5,0 mmHg với amlodipin liều 5mg và 3,3 mmHg với liều amlodipin 2,5mg. Nghiên cứu từ các nhóm cho thấy bệnh nhân nhỏ hơn (6 đến 13 tuổi) có kết quả tương đương như bệnh nhân 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 vào khoảng 6 đến 12 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối được ước lượng vào khoảng 64% - 80%. Thể tích phân bố xấp xỉ 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 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 cũng tăng lên ở các bệnh nhân bị suy tim sung huyết (CHF).

Sử dụng ở trẻ em

Trong một nghiên cứu lâm sàng tiếp cận thường xuyên, 73 bệnh nhân nhi từ 12 tháng tuổi cho đến nhỏ hơn hoặc bằng 17 tuổi bị tăng huyết áp dùng amlodipin trung bình mỗi ngày là 0,17 mg/kg. Độ thanh thải ở các bệnh nhân nhi này với thể trọng trung bình 45kg lần lượt là 23,7 L/giờ và 17,6 L/giờ đối với nam và nữ. Độ thanh thải này cũng nằm trong giới hạn tương tự như đánh giá được công bố ở người lớn thể trọng 70kg là 24,8 L/giờ. Thể tích phân bố được ước tính trung bình là 1130 L (25,11 L/kg) ở bệnh nhân thể trọng 45 kg. Hiệu lực duy trì huyết áp trong khoảng thời gian 24 giờ giữa các liều được quan sát thấy có rất ít sự khác nhau về dao động cực đại và cực tiểu. Khi so sánh với dược động học ở người lớn, các thông số trong nghiên cứu này cho thấy liều dùng một lần mỗi ngày là thích hợp.

LPD Title: Amlodipine besilate

LPD version: 4.0

LPD date: Nov 13, 2014

Country: Vietnam

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

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Khả năng gây ung thư

Không thấy có dấu hiệu gây ung thư ở chuột cống và chuột nhắt được sử dụng 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 (ở chuột nhắt và tương tự với chuột cống là gấp đôi* liều chỉ định lâm sàng tối đa là 10 mg trên một đơn vị mg/m^2) gần với mức tổng liều dung nạp được ở chuột nhắt, nhưng không phải ở chuột cống.

Khả năng gây đột biến

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

Suy giảm chức năng sinh sản

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, calci hydro phosphat khan, natri starch glycolat, magnesi stearat.

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 PVC/PVdC-Nhôm x 10 viên nén.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất: Pfizer Australia Pty Ltd, 38-42 Wharf Road West Ryde, NSW 2114, Úc.

® Nhãn hiệu đã đăng ký.

LPD Date: Nov 13, 2014.

Reference CDS Date: Jul 10, 2014.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng