

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx SWAMLO 10
Viên nén amlodipin 10 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin tham khảo ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén không bao chứa:

Thành phần dược chất: Amlodipin besilat tương đương với amlodipin 10 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, Sodium starch glycolat (Type A), Magnesium stearat.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén không bao.

Mô tả: Viên nén không bao, màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, hai mặt lõm và nhẵn.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

Amlodipin được chỉ định trong điều trị tăng huyết áp. Có thể dùng thuốc dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Bệnh mạch vành (CAD)

Đau thắt ngực ổn định mạn tính.

Amlodipin được chỉ định trong điều trị triệu chứng của bệnh đau thắt ngực thể ổn định dạng mạn tính và có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với các thuốc chống đau thắt ngực khác.

Đau thắt ngực do co thắt mạch vành (thể Prinzmetal hoặc đau thắt ngực biến thể)

Amlodipin được chỉ định trong điều trị đau thắt ngực đã được xác định hoặc nghi ngờ đau thắt ngực do co thắt mạch vành và có thể được dùng như là một thuốc đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc chống đau thắt ngực khác.

Bệnh mạch vành được chẩn đoán dựa vào kết quả chụp mạch vành

Ở các bệnh nhân gần đây được chẩn đoán CAD với chụp mạch vành và không bị suy tim hoặc khả năng tổng máu < 40%, amlodipin được dùng để làm giảm nguy cơ nằm viện vì đau thắt ngực và làm giảm nguy cơ phải làm thủ thuật can thiệp nong mạch vành.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Đối với cả tăng huyết áp và đau thắt ngực: liều khởi đầu thông thường là 5 mg amlodipin một lần mỗi ngày, có thể tăng liều lên tối đa là 10 mg tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, amlodipin được dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc chẹn beta hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Đối với chứng đau thắt ngực, amlodipin có thể được dùng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc chống đau thắt ngực khác ở những bệnh nhân bị đau thắt ngực đã kháng với nitrat và/ hoặc đã đủ liều của thuốc chẹn beta.

Không cần điều chỉnh liều amlodipin khi dùng phối hợp với các thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc chẹn beta, và các thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Đối với các bệnh nhân bị bệnh mạch vành: liều khuyến cáo là 5-10 mg một lần mỗi ngày. Trong các nghiên cứu lâm sàng đa số bệnh nhân dùng liều 10 mg một lần mỗi ngày.



Các đối tượng sử dụng đặc biệt:

Người cao tuổi

Khuyến cáo dùng liều thông thường ở người cao tuổi. Amlodipin được sử dụng với liều giống nhau ở người cao tuổi và người trưởng thành, do khả năng dung nạp tốt của thuốc là như nhau.

Bệnh nhân suy gan

Liều khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa chưa được thiết lập, do đó lựa chọn liều nên thận trọng và nên khởi đầu ở mức thấp hơn của khoảng liều dùng. Dược động học của amlodipin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng. Amlodipin nên được khởi đầu ở liều thấp nhất có thể và chỉnh liều chậm dần đối với những bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận

Amlodipin được sử dụng với liều thông thường ở những 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 phân được.

Trẻ em với bệnh tăng huyết áp từ 6 đến 17 tuổi

Liều thường dùng từ 2,5 mg đến 5 mg một lần mỗi ngày được sử dụng để hạ huyết áp ở các bệnh nhi từ 6 – 17 tuổi. Liều vượt quá 5 mg hằng ngày chưa được khảo sát trên các bệnh nhi.

Liều 2,5 mg không thể thu được với viên nén Amlodipin 5 mg và 10 mg vì những viên thuốc này không được sản xuất để chia thành hai nửa bằng nhau.

Trẻ em dưới 6 tuổi

Hiệu quả amlodipin ở các bệnh nhi dưới 6 tuổi chưa được biết.

Cách dùng

Viên nén dùng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Amlodipin chống chỉ định ở những bệnh nhân:

- Mẫn cảm với các dẫn xuất dihydropyridin, amlodipin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Hạ huyết áp nặng.
- Sốc (bao gồm cả sốc tim).
- Tắc nghẽn đường ra của tâm thất trái (như hẹp động mạch chủ nặng).
- Suy tim huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp tính.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

An toàn và hiệu quả của amlodipin với các cơn tăng huyết áp chưa được thiết lập.

Hạ huyết áp

Amlodipin besilat gây giãn mạch dần dần, hiếm khi ghi nhận được tình trạng hạ huyết áp đột ngột khi dùng liều uống. Tuy nhiên cần thận trọng khi dùng các thuốc gây giãn mạch ngoại vi, đặc biệt ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ nặng.

Tăng đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim

Đau thắt ngực trầm trọng hoặc nhồi máu cơ tim cấp tính có thể phát triển sau khi bắt đầu hoặc tăng liều amlodipin besilat, đặc biệt ở những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành tắc nghẽn nghiêm trọng.

Sử dụng ở bệnh nhân suy tim

Bệnh nhân suy tim nên được điều trị thận trọng. Trong một nghiên cứu dài hạn có kiểm chứng bằng giả dược, sử dụng amlodipin trên những bệnh nhân bị suy tim 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 trong nhóm điều trị bằng amlodipin so với nhóm giả dược. Chưa có bằng chứng về việc tình trạng suy tim trở nên trầm trọng hơn dựa trên các biện pháp đo sức chịu đựng vận động, theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York (NYHA), các triệu chứng hoặc phân suất tống máu thất trái (LVEF).

Sử dụng ở các bệnh nhân suy tim sung huyết

Nhìn chung nên sử dụng một cách thận trọng các thuốc ức chế kênh calci, gồm có amlodipin, với các bệnh nhân suy tim sung huyết, vì chúng có thể làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch và tử vong trong tương lai.

Các thuốc chẹn beta

Amlodipin besilat không phải thuốc chẹn beta và do đó không có ảnh hưởng nguy hại lên gan khi ngừng thuốc đột ngột, các thuốc chẹn beta nên được ngừng thuốc bằng cách giảm liều dần.

Bệnh nhân suy gan

Amlodipin besilat được chuyển hóa mạnh bởi gan và thời gian bán thải trong huyết tương ($t_{1/2}$) là 56 giờ với các bệnh nhân có chức năng gan suy giảm, cần thận trọng khi dùng amlodipin besilat với các bệnh nhân suy gan nặng.

Người lớn tuổi

Cần thận trọng khi tăng liều ở người lớn tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Amlodipin có thể được sử dụng với liều thông thường đối với các bệnh nhân này. Sự thay đổi nồng độ amlodipin trong huyết tương không liên quan đến mức độ suy thận. Amlodipin không thể thẩm phân được.

Gây ung thư, đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Chưa có bằng chứng rằng amlodipin gây ung thư. Những nghiên cứu đột biến gen được thực hiện với amlodipin cho thấy thuốc không có tác dụng lên gen hoặc nhiễm sắc thể.

SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ đang mang thai

Chưa ghi nhận được bằng chứng gây quái thai hay gây độc lên thai nhi. Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên phụ nữ mang thai. Amlodipin chỉ nên dùng trong thai kỳ khi lợi ích vượt hẳn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

Phụ nữ đang cho con bú

Amlodipine được bài tiết qua sữa mẹ. Tác dụng của amlodipin đối với trẻ sơ sinh chưa được biết. Việc tiếp tục/ ngừng cho con bú hoặc tiếp tục/ ngừng điều trị bằng amlodipin nên được xem xét đến lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ và lợi ích của liệu pháp amlodipin đối với người mẹ.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Amlodipin có ảnh hưởng vừa hoặc ít ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nếu bệnh nhân dùng amlodipin bị chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi hay buồn nôn thì khả năng phản ứng bị giảm. Khuyến cáo nên thận trọng đặc biệt là khi bệnh nhân mới bắt đầu điều trị.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC TƯƠNG TÁC KHÁC

Dữ liệu *in vitro* cho thấy rằng amlodipin besilat không ảnh hưởng đến sự gắn kết với protein trong huyết tương người của digoxin, phenytotin, warfarin và indomethacin.

Nên tránh sử dụng nước ép bưởi/ cam khi dùng amlodipin. Tiêu thụ nước ép bưởi/cam có thể làm tăng nồng độ amlodipin trong huyết tương, có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của amlodipin. Sự tương tác này đã được quan sát thấy với các thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin khác và tiêu biểu cho tác dụng của nhóm.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên amlodipin

Chất ức chế CYP3A4: Sử dụng đồng thời amlodipin với các chất ức chế mạnh hoặc vừa CYP3A4 (như các chất ức chế protease (ritonavir), thuốc chống nấm azol (ketoconazol, itraconazol), nhóm macrolid như erythromycin hay clarithromycin, verapamil hay diltiazem) có thể làm gia tăng đáng kể mức độ phơi nhiễm với amlodipin. Các khảo sát lâm sàng về sự thay đổi dược động học này có thể rõ rệt hơn ở người lớn tuổi. Do đó, có thể cần yêu cầu theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều. Clarithromycin là chất ức chế CYP3A4. Tăng nguy cơ hạ huyết áp ở những bệnh nhân dùng clarithromycin với amlodipine. Nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi amlodipine được dùng đồng thời với clarithromycin.

Chất cảm ứng CYP3A4: Khi dùng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A4, nồng độ amlodipin trong huyết tương có thể thay đổi. Do đó, nên theo dõi huyết áp và cân nhắc điều chỉnh liều lượng cả trong và sau khi dùng thuốc đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh (ví dụ như rifampicin, hypericum perforatum).

Dantrolen (tiêm truyền): Ở động vật, rung tâm thất dẫn đến tử vong và suy tim mạch đã được quan sát thấy cùng với tăng kali máu kèm theo sau khi dùng verapamil và dantrolen tiêm tĩnh mạch. Do nguy cơ tăng kali máu, khuyến cáo nên tránh phối hợp chung các thuốc chẹn kênh calci như amlodipin ở những bệnh nhân dễ bị sốt cao ác tính và trong điều trị tăng thân nhiệt ác tính.

Ảnh hưởng của amlodipin lên các thuốc khác

Tác dụng hạ huyết áp của amlodipin hiệp đồng với tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Tacrolimus

Có nguy cơ tăng nồng độ tacrolimus trong máu khi phối hợp với amlodipin nhưng cơ chế được động học của tương tác này chưa được hiểu đầy đủ. Để tránh độc tính của tacrolimus, dùng amlodipin ở bệnh nhân được điều trị bằng tacrolimus đòi hỏi cần theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều tacrolimus thích hợp.

Cyclosporin

Chưa có các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa cyclosporin và amlodipin được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh hoặc nhóm đối tượng khác ngoại trừ những bệnh nhân cấy ghép thận mà có sự gia tăng nồng độ đáy biến thiên (trung bình 0% – 40%) của cyclosporin. Cần cân nhắc để theo dõi mức cyclosporin ở bệnh nhân ghép thận khi dùng amlodipin, và nên giảm liều cyclosporin khi cần thiết.

Simvastatin

Dùng phối hợp nhiều liều của 10 mg amlodipin với 80 mg simvastatin làm tăng 77% tỷ lệ phơi nhiễm với simvastatin so với simvastatin đơn thuần. Giới hạn liều simvastatin ở bệnh nhân dùng amlodipin đến 20 mg mỗi ngày.

Cimetidin

Dùng phối hợp cimetidin với amlodipin không làm thay đổi dược động học của amlodipin.

Muối nhôm/ muối magnesi (thuốc kháng acid)

Dùng phối hợp muối nhôm/ muối magnesi với một liều duy nhất của amlodipin không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của amlodipin.

Sildenafil

Sử dụng liều duy nhất sildenafil 100 mg ở những người bị tăng huyết áp nguyên phát không ảnh hưởng đến các thông số dược động học của amlodipin. Khi dùng phối hợp amlodipin và sildenafil, mỗi thuốc đều có tác dụng hạ huyết áp riêng.

Nghiên cứu đặc biệt: Ảnh hưởng của amlodipin đối với các chất khác

Atorvastatin: phối hợp đa liều của amlodipin 10 mg với atorvastatin 80 mg không làm thay đổi đáng kể đến các thông số dược động học của atorvastatin.

Digoxin: phối hợp amlodipin với digoxin không làm thay đổi nồng độ digoxin trong huyết thanh hoặc độ thanh thải của digoxin qua thận ở người trưởng thành.

Ethanol (alcohol): liều đơn và đa liều amlodipin không làm ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của ethanol.

Warfarin: dùng phối hợp amlodipin với warfarin không làm ảnh hưởng thời gian prothrombin của warfarin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng phụ thường gặp nhất trong khi điều trị là buồn ngủ, chóng mặt, đau đầu, đánh trống ngực, đỏ bừng, đau bụng, buồn nôn, sưng mắt cá chân, phù nề và mệt mỏi.

Bảng liệt kê các tác dụng phụ của thuốc

Các phản ứng phụ sau đây đã được quan sát và báo cáo trong khi điều trị với amlodipin với các tần suất sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10,000$).

Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng phụ được trình bày theo thứ tự giảm độ nghiêm trọng.

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng có hại
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Rất hiếm gặp	Các phản ứng dị ứng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hiếm gặp	Tăng đường huyết
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Trầm cảm, thay đổi tâm tính (bao gồm cả lo lắng), mất ngủ
	Hiếm gặp	Lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Buồn ngủ, chóng mặt, đau đầu (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị)
	Ít gặp	Run rẩy, rối loạn vị giác, ngứa, giảm xúc giác, dị cảm
	Rất hiếm gặp	Tăng trương lực cơ, bệnh thần kinh ngoại biên
Rối loạn ở mắt	Ít gặp	Rối loạn thị giác (bao gồm song thị)
Rối loạn thính giác và tai trong	Ít gặp	Ù tai
Rối loạn tim mạch	Thường gặp	Đánh trống ngực
	Rất hiếm gặp	Nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh thất và rung tâm nhĩ)
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Đỏ mặt
	Ít gặp	Hạ huyết áp
	Rất hiếm gặp	Viêm mạch máu
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ít gặp	Khó thở, viêm mũi
	Rất hiếm gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Đau bụng, buồn nôn
	Ít gặp	Nôn mửa, khó tiêu, rối loạn tiêu hóa (bao gồm cả tiêu chảy và táo bón), khô miệng
	Rất hiếm gặp	Viêm tụy, viêm dạ dày, tăng sản nướu
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Viêm gan, vàng da, men gan tăng*
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Rụng tóc, ban xuất huyết, thay đổi sắc tố, tăng tiết mồ hôi, ngứa, phát ban, xuất huyết
	Rất hiếm gặp	Phù mạch, hồng ban đa dạng, nổi mề đay, viêm da tróc da, hội chứng Stevens-Johnson, phù nề Quincke, nhạy cảm ánh sáng
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Sưng mắt cá chân
	Ít gặp	Đau khớp, đau cơ, chuột rút cơ, đau lưng
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Ít gặp	Rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, tiểu lắt nhắt
Rối loạn sinh sản và vú	Ít gặp	Bất lực, vú to ở nam giới
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Thường gặp	Phù, mệt mỏi
	Ít gặp	Đau ngực, suy nhược, đau, khó chịu
Các xét nghiệm	Ít gặp	Tăng cân, giảm cân

*Chủ yếu xảy ra với chứng ứ mật

Các trường hợp ngoại lệ của hội chứng ngoại tháp đã được báo cáo.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm về quá liều amlodipin besilat ở người còn hạn chế.

Triệu chứng

Các dữ liệu hiện có gợi ý rằng việc quá liều với mức độ lớn có thể gây giãn mạch ngoại biên quá mức và phản xạ nhịp tim nhanh. Có báo cáo về sự tụt mạnh huyết áp có thể kéo dài và bao gồm sốc gây tử vong.

Cách xử trí

Trong trường hợp hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều amlodipin, bệnh nhân cần phải được hỗ trợ tim mạch tích cực bao gồm giám sát thường xuyên chức năng tim mạch và hô hấp, đặt cao tứ chi, lưu ý đến thể tích dịch tuần hoàn và lượng nước tiểu bài tiết.

Nếu không chống chỉ định với thuốc co mạch, thì có thể dùng thuốc này để phục hồi trương lực mạch và huyết áp. Tiêm tĩnh mạch calci gluconat có thể có lợi trong việc phục hồi tác dụng phong bế kênh calci.

Vì sự hấp thu chậm, nên súc rửa dạ dày có lợi trong vài trường hợp. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng than hoạt tính đến 2 giờ sau khi dùng amlodipin 10 mg đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ hấp thụ amlodipin.

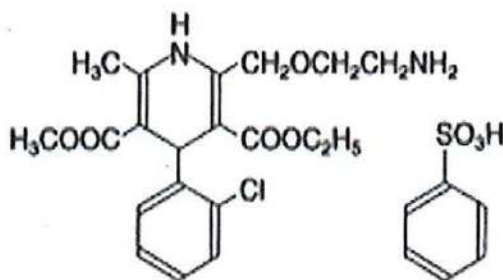
Vì amlodipin liên kết mạnh với protein, nên thẩm phân không có kết quả.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Đặc điểm tính chất

Amlodipin Besilat là muối besilat của amlodipin, tác dụng ức chế chọn lọc lên kênh calci của amlodipin besilat là do cấu trúc 3-ethyl-5-methyl ($\pm$)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulphonate. Công thức hóa học là $C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_5O_3S$ và trọng lượng phân tử là 567,1

Cấu trúc hóa học



amlodipine besilate

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn kênh calci – dẫn chất dihydropyridin. Mã ATC: C08CA01.

Cơ chế tác động

Amlodipin là thuốc chẹn kênh calci (thuốc chẹn kênh chậm hoặc chất đối vận ion calci) ức chế lên sự vận chuyển ion calci qua màng tế bào vào trong các tế bào cơ trơn mạch máu và cơ tim. Dữ liệu thực nghiệm cho thấy amlodipin liên kết với cả dihydropyridin và non-dihydropyridin của các điểm gắn. Quá trình co bóp của cơ tim và cơ trơn thành mạch phụ thuộc vào sự chuyển động của các ion calci ngoại bào vào các tế bào này thông qua các kênh ion.

Amlodipin ức chế chọn lọc dòng ion calci qua màng tế bào, nó có ảnh hưởng lên hầu hết các tế bào cơ trơn mạch máu và cơ tim. Tác dụng giảm co bóp đã được phát hiện trong *in vitro* nhưng không thấy xuất hiện trên động vật ở liều điều trị. Nồng độ calci huyết không bị ảnh hưởng bởi amlodipin.

Amlodipin là thuốc giãn mạch ngoại vi tác dụng trực tiếp lên cơ trơn mạch máu gây giảm áp lực của mạch máu ngoại vi và giảm huyết áp.

Cơ chế chính xác của amlodipin làm giảm đau thắt ngực chưa được biết đến đầy đủ, nhưng amlodipin được cho là bao gồm các tác dụng sau:

Đau thắt ngực khi gắng sức: Ở những bệnh nhân bị đau thắt ngực khi gắng sức, amlodipin làm giảm tổng gánh sức cản ngoại vi mà tim hoạt động (giảm hậu gánh) và làm giảm áp lực cho tim và do đó giảm nhu cầu oxy của cơ tim ở ngưỡng nhất định khi hoạt động gắng sức.

Đau thắt ngực do co thắt mạch vành: Amlodipin được cho là ngăn sự co thắt và phục hồi lưu lượng máu trong động mạch và mạch vành do đáp ứng lên calci, kali, epinephrin, serotonin và thromboxan A tương tự như 2 mô hình trên động vật thí nghiệm và với mạch vành của người trong thử nghiệm *in vitro*. Sự ức chế lên co thắt mạch vành là do tác dụng của amlodipin lên chứng đau ngực do co thắt mạch vành (đau thắt ngực thể Prinzmetal).

Huyết động học: Sau khi dùng liều điều trị cho bệnh nhân tăng huyết áp, sự giãn mạch bắt đầu xuất hiện dẫn đến giảm áp lực máu khi nằm ngửa và ở tư thế đứng. Sự giảm huyết áp này không đi kèm với sự thay đổi đáng kể nhịp tim hoặc nồng độ catecholamin trong máu ở liều điều trị dài hạn.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, liều điều trị của amlodipin besilat sẽ làm giảm sức cản của màng lọc cầu thận và lưu lượng máu đến thận mà không thay đổi độ lọc protein niệu. Như đối với các thuốc ức chế kênh calci khác, đo huyết động của tim lúc nghỉ ngơi và khi gắng sức (hoặc nhịp tim) ở các bệnh nhân có chức năng thận bình thường có điều trị với amlodipin besilat thường thấy có gia tăng chỉ số cung lượng tim nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến áp lực hoặc thể tích thất trái cuối tâm trương.

Tác dụng lên điện sinh học: Amlodipin besilat không làm thay đổi chức năng nút xoang hoặc dẫn truyền nhĩ thất, ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính, khi dùng liều 10 mg tiêm tĩnh mạch thì không ảnh hưởng đáng kể lên dẫn truyền A-H và H-V và thời gian phục hồi nút xoang sau tạo nhịp. Kết quả này cũng tương tự đối với những bệnh nhân dùng kết hợp amlodipin và thuốc chẹn beta.

Amlodipin besilat được dùng kết hợp cùng các thuốc chẹn beta cho các bệnh nhân hoặc tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực, và không quan sát được các tác dụng không mong muốn trên điện tâm đồ. Amlodipin không có liên quan đến bất kỳ tác dụng bất lợi nào của quá trình trao đổi chất hoặc những thay đổi về lipid máu và thích hợp để sử dụng cho bệnh nhân bị hen, đái tháo đường và bệnh gout.

Sử dụng ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành (CAD)

Hiệu quả của amlodipin trong việc ngăn ngừa các biến cố lâm sàng ở 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 giả được đối với 1997 bệnh nhân; thử nghiệm So sánh amlodipin với enalapril trong việc hạn chế các biến cố xảy ra do huyết khối (CAMELOT). Trong số những bệnh nhân này, 663 đã được điều trị với amlodipine 5-10 mg, 673 bệnh nhân được điều trị với enalapril 10-20 mg, và 655 bệnh nhân được điều trị với giả dược, bên cạnh việc chăm sóc tiêu chuẩn gồm các thuốc nhóm statin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và aspirin trong 2 năm. Các kết quả về hiệu quả chính được trình bày trong Bảng 1. Kết quả cho thấy rằng điều trị bằng amlodipin có liên quan đến việc giảm số trường hợp nhập viện vì đau thắt ngực và các thủ thuật tái tạo mạch máu ở bệnh nhân mạch vành CAD.

Bảng 1. Tỷ lệ các kết cục lâm sàng có ý nghĩa trong thử nghiệm CAMELOT					
	Tỷ lệ biến cố tim mạch, số (%)			Amlodipin và Giả dược	
Kết quả	Amlodipin	Giả dược	Enalapril	Tỷ lệ nguy hiểm (95% CI)	Giá trị P
Kết cục chính					
Các biến cố tim mạch bất lợi	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Các thành phần riêng lẻ					
Phục hồi mạch vành	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Nhập viện vì đau thắt ngực	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002

MI không tử vong	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Đột quỵ hoặc TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Tử vong do tim mạch	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Nhập viện cho CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Ngưng tim hồi sức	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Bệnh mạch máu ngoại vi mới khởi phát	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

CHF: suy tim sung huyết; CI: khoảng tin cậy; MI: nhồi máu cơ tim; TIA: thiếu máu cục bộ thoáng qua.

Sử dụng ở bệnh nhân suy tim

Nghiên cứu huyết động học và các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát dựa trên kiểm soát lâm sàng ở bệnh nhân suy tim theo phân loại NYHA Class II-IV đã chỉ ra rằng amlodipin không dẫn đến sự suy giảm trên lâm sàng như đo khả năng chịu đựng do gắng sức, phân suất tống máu thất trái và triệu chứng lâm sàng.

Nghiên cứu có kiểm soát giả dược (PRAISE) được thiết kế để đánh giá bệnh nhân suy tim theo phân loại NYHA III-IV đã điều trị bằng digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin cho thấy amlodipin không làm tăng nguy cơ tử vong hoặc tỷ lệ kết hợp tử vong và tình trạng suy tim.

Trong nghiên cứu dài hạn tiếp theo có kiểm soát giả dược (PRAISE-2) của amlodipin ở những bệnh nhân suy tim NYHA III và IV không có triệu chứng lâm sàng hoặc 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 enzyme chuyển angiotensin, trợ tim digitalis và thuốc lợi tiểu, cho thấy rằng amlodipin không ảnh hưởng đến tổng số tử vong do tim mạch. Trong cùng nhóm đối tượng nghiên cứu này, amlodipin được báo cáo có liên quan đến các trường hợp phù phổi tăng lên mặc dù không thấy có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ suy tim tăng lên giữa nhóm dùng amlodipin so với nhóm dùng giả dược.

Điều trị để ngăn ngừa đau tim (ALLHAT)

Một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi được gọi là điều trị chống tăng huyết áp và hạ lipid để ngăn ngừa đau tim (ALLHAT) đã được thực hiện để so sánh trị liệu thuốc mới hơn: amlodipin 2,5-10 mg/ngày (thuốc chẹn kênh calci) hoặc lisinopril 10-40 mg/ngày (thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin) là phương pháp điều trị đầu tay so với thuốc lợi tiểu thiazid, chlorthalidon 12,5-25 mg/ngày ở bệnh tăng huyết áp nhẹ đến trung bình.

Tổng cộng có 33,357 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 tuổi trở lên được chọn ngẫu nhiên và theo dõi trung bình 4,9 năm. Các bệnh nhân có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành (CHD), bao gồm: nhồi máu cơ tim trước hoặc đột quỵ (> 6 tháng trước khi ghi danh) hoặc đã ghi nhận có các bệnh xơ vữa động mạch khác (tổng cộng 51,5%), bệnh đái tháo đường tuýp 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), phì đại thất trái được chẩn đoán bằng điện tâm đồ hoặc siêu âm tim (20,9%), hiện tại có hút thuốc lá (21,9%).

Tiêu chí đánh giá chính là tiêu chí kết hợp của bệnh mạch vành (CHD) gây tử vong hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong. Không có sự khác biệt đáng kể về tiêu chí đánh giá chính giữa nhóm điều trị dùng amlodipin và nhóm điều trị dùng chlorthalidon: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p = 0,65. Trong các kết cục phụ, tần suất suy tim (thành phần của kết cục bệnh tim mạch kết hợp) cao hơn đáng kể ở nhóm amlodipin so với nhóm chlorthalidon (10,2% so với 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p < 0,001). Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân giữa nhóm dùng amlodipin và nhóm dùng chlorthalidon.

Sử dụng ở trẻ em (từ 6 tuổi trở lên)

Trong một nghiên cứu liên quan đến 268 trẻ em từ 6-17 tuổi có tăng huyết áp thứ phát phổ biến, so sánh liều 2,5 mg và liều amlodipin 5,0 mg với giả dược cho thấy cả hai liều này làm giảm huyết áp tâm thu nhiều hơn so với giả dược. Sự khác biệt giữa hai liều không có ý nghĩa thống kê.

Tác dụng lâu dài của amlodipin đối với sự tăng trưởng, tuổi dậy thì và sự phát triển chung vẫn chưa được nghiên cứu. Hiệu quả lâu dài của amlodipin đối với điều trị ở trẻ em để giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong ở tuổi trưởng thành cũng không được xác định.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu, phân bố, gắn kết với protein huyết tương

Sau khi dùng liều uống amlodipin besilat, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 6-12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối ước tính được vào khoảng 64-80%. Thể tích phân bố xấp xỉ 21 l/kg. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 97,5% amlodipin trong tuần hoàn gắn với protein huyết tương. Sinh khả dụng của amlodipin besilat không bị thay đổi bởi thức ăn.

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. 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 bệnh nhân suy gan

Có rất ít dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng amlodipin ở những bệnh nhân bị suy gan. Bệnh nhân suy gan làm giảm độ thanh thải của amlodipin dẫn đến thời gian bán hủy dài hơn và tăng diện tích dưới đường cong (AUC) khoảng 40-60%.

Sử dụng ở người cao tuổi

Thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipin giống nhau ở người già và người trẻ. Độ thanh thải của amlodipin có xu hướng giảm với kết quả tăng AUC và thời gian bán thải ở bệnh nhân cao tuổi. AUC và thời gian bán thải cũng tăng lên ở bệnh nhân suy tim sung huyết như được dự kiến đối với nhóm tuổi bệnh nhân được nghiên cứu.

Sử dụng ở trẻ em

Một nghiên cứu về PK đã được tiến hành ở 74 trẻ bị tăng huyết áp từ 1 đến 17 tuổi (với 34 bệnh nhân từ 6 đến 12 tuổi và 28 bệnh nhân từ 13 đến 17 tuổi) dùng amlodipin trong khoảng 1,25 đến 20 mg mỗi lần một lần hoặc hai lần mỗi ngày. Ở trẻ em từ 6 đến 12 tuổi và ở thanh thiếu niên từ 13 đến 17 tuổi, độ thanh thải dùng đường uống bình thường (CL/F) là 22,5 và 27,4 l/giờ ở nam giới và 16,4 và 21,3 l/giờ ở nữ giới. Đã quan sát được sự thay đổi lớn về sự phơi nhiễm giữa các cá thể. Dữ liệu báo cáo ở trẻ dưới 6 tuổi bị giới hạn.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Độc tính sinh sản

Nghiên cứu sinh sản ở chuột hoang và chuột nhắt đã cho thấy sự chậm trễ ngày sinh, thời gian mang thai kéo dài và tỷ lệ sống sót của con đẻ giảm khi sử dụng liều cao hơn khoảng 50 lần so với liều lượng tối đa được đề nghị đối với người tính trên mg/kg.

Suy giảm chức năng sinh sản

Không có ảnh hưởng đến chức năng sinh sản của chuột được điều trị bằng amlodipin (chuột đực dùng 64 ngày và chuột cái dùng 14 ngày trước khi giao phối) ở liều 10 mg/kg/ngày (8 lần* liều tối đa chỉ định cho người là 10 mg trên một đơn vị mg/m^2). Trong một nghiên cứu chuột khác, trong đó chuột đực đã được điều trị với amlodipin besilat trong 30 ngày với liều tương đương với liều của người tính trên mg/kg, hormone kích thích nang trứng và testosterone giảm đã ghi nhận được, cũng như giảm mật độ tinh trùng và số lượng tinh trùng trưởng thành và tế bào Sertoli.

Khả năng ung thư, đột biến

Chuột hoang và chuột nhắt được điều trị với amlodipin trong chế độ ăn kiêng trong hai năm, ở nồng độ được tính để cung cấp liều hàng ngày là 0,5, 1,25 và 2,5 mg/kg/ngày không cho thấy có bằng chứng gây ung thư. Liều cao nhất (đối với chuột nhắt, và tương tự đối với chuột hoang là hai lần* liều tối đa được khuyến cáo trên lâm sàng là 10 mg tính trên một đơn vị mg/m^2) gần với liều dung nạp tối đa cho chuột nhắt nhưng không dùng cho chuột hoang.

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

*Dựa trên thể trọng 50 kg.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

IND-SWIFT LIMITED

Off. NH-21, Village Jawaharpur, Tehsil Derabassi, District SAS Nagar (Mohali), Punjab - 140507,

Ấn Độ

