

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 20/3/2019

WORKS OF GEDEON RICHTER
VĂN PHÒNG
ĐẠI DIỆN
TẠI THÀNH PHỐ
HÀ NỘI
CHEUNG TAI
★

NORMODIPINE® 5 mg Viên nén
NORMODIPINE® 5 mg Viên nén
Amlodipine
(dưới dạng muối amlodipine besilate)



NORMODIPINE®
5 mg Viên nén

Hộp 9 vỉ x 10 viên nén

90

NORMODIPINE® 5 mg Viên nén

K-24836-1.0
RG-0000

[Handwritten signature]

[Red circular stamp]

Số lô SK: FxxxxA
NSX: DDMMYYYY
HD: DDMMYYYY

NORMODIPINE® 5 mg Viên nén

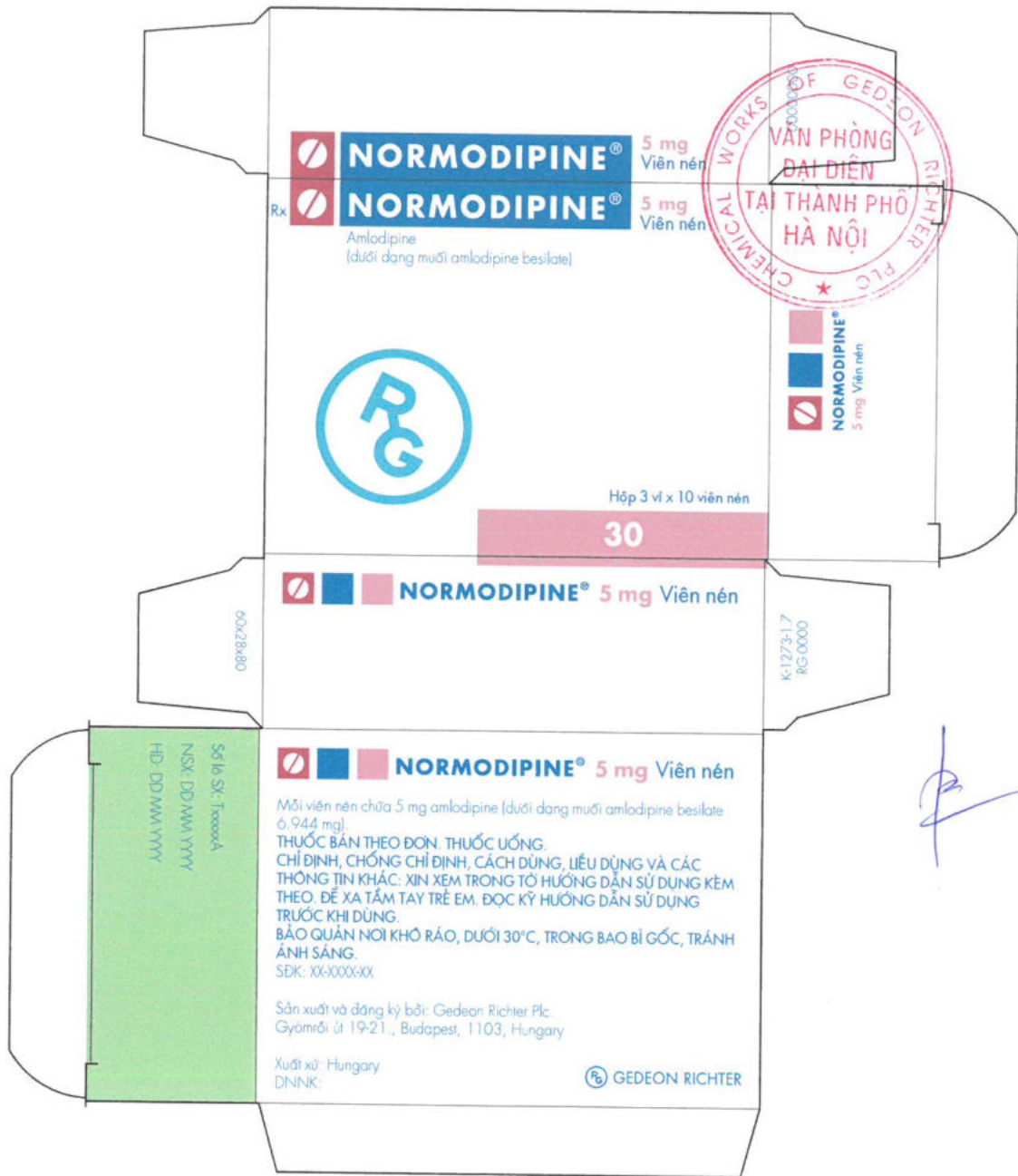
Mỗi viên nén chứa 5 mg amlodipine (dưới dạng muối amlodipine besilate 0,944 mg).
THUỐC BÁN THEO ĐƠN THUỐC UỐNG.
CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: XIN XEM TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG KÈM THEO. ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
BẢO QUẢN NƠI KHÖ RÁO, DƯỚI 30°C, TRONG BAO BÌ GỐC, TRÁNH ÁNH SÁNG.
SEK: XX-XXXX-XX

Sản xuất và đăng ký bởi: Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21., Budapest, 1103, Hungary

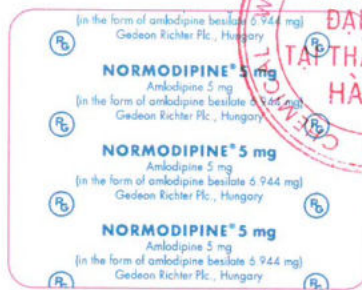
Xuất xứ: Hungary
DNNK:

GEDEON RICHTER

| | | | |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| név/name | NORMODIPINE 5mg 90x | ország/country | VN |
| | | készlet/quantity | 90x |
| | | tipus/type | crt |
| szám/number | K-24836-1.0 | | |
| méret/size | 60x50x80 mm | | |
| színek/colour | ■ P 200 ■ P 280 ■ P 507 | unvarnished area | embossing |
| beőméret/font size | 7 pt | megjegyzés/comment | (RG d25 - 8/8) |
| dátum/date | 2016.07.06. | | |
| grafikus/designer | FLAISZ Fanni | | |



| | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--|
| product name NORMODIPINE 5mg 30x | | labelling number K-1273-1.7 | country code VN | design code RG | plant code | item code | version v_01 | |
| colour P 200 P 280 P 507 | | printing technology unvarnished embossing | font (size / leading): RGviet Fut. (5,51 pt) [8,4 pt] | | | Studio Mucius Scaevola Kft. date 2016.07.01. made by FLAISZ Fanni | | |
| packaging material CRT | size 60 x 28 x 80 mm | technical drawing CRT_60x28x80_TI | supervised technical drawing by/date HORVÁTH Győző /2016.06.30. | | | approved technical drawing by/date VAD Márta /2016.06.30. | | |



234 mm

| | | | |
|-------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|
| name | NORMODIPINE 5mg | country | VN |
| code/number | K-P393-1.2 | barcode/country | 10x |
| name/sz | 57x74 mm | form/type | tblt |
| color/color | ■ P 280 | technical drawing | 851925-01, fol_062 |
| bestimal/first sz | 7 pt | numbering area | |
| blissm/date | 2016.07.01 | technical information | |
| gphks/designer | FLAISZ Farm | img/logo/comment | (87.5%) |

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Rx

NORMODIPINE 5 MG

1. Dấu hiệu và cảnh báo đặc biệt

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng thuốc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn nào khi sử dụng thuốc.

Nếu cần thêm thông tin, hãy hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.

Để thuốc xa tầm tay của trẻ em.

2. Thành phần thuốc

Mỗi viên nén chứa 5,00 mg amlodipine (tương đương 6,944 mg amlodipine besylat).

Tá dược: magnesi stearat, tinh bột natri glycolat (loại A), cellulose vi tinh thể, calci hydro phosphat khan.

3. Dạng bào chế của thuốc

Viên nén.

Viên nén màu trắng hoặc trắng nhờ, hình thuôn, hai mặt lõm, có khắc số "5" trên một mặt.

4. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định

- Tăng huyết áp.
- Đau thắt ngực ổn định mạn tính.
- Đau thắt ngực thể co thắt (đau thắt ngực kiểu Prinzmetal).

4.2 Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Người lớn

Liều khởi đầu thường dùng để điều trị tăng huyết áp và cơn đau thắt ngực là 5 mg amlodipine x 1 lần/ngày, có thể tăng liều lên tối đa 10 mg tùy theo đáp ứng của từng cá thể bệnh nhân.

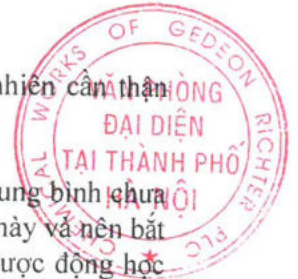
Trong điều trị tăng huyết áp, Normodipine đã được sử dụng phối hợp cùng thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc chẹn alpha, thuốc chẹn beta hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Trong điều trị cơn đau thắt ngực, Normodipine có thể được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống đau thắt ngực khác ở bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không đáp ứng với nitrat và/hoặc thuốc chẹn beta.

Không cần chỉnh liều Normodipine khi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc chẹn beta và thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Normodipine sử dụng với cùng liều dùng trên bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi cho dung nạp tốt



như nhau. Khuyến cáo dùng liều thông thường trên bệnh nhân cao tuổi, tuy nhiên cần thận trọng khi tăng liều (xem mục 4.4 và 5.2).

Suy gan

Khuyến cáo về liều dùng amlodipine trên bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến trung bình chưa được thiết lập; do đó cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng cho đối tượng bệnh này và nên bắt đầu với liều thấp trong khoảng liều dùng khuyến cáo (xem mục 4.4 và 5.2). Dược động học của amlodipine trên bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu. Trên bệnh nhân suy gan nặng, nên bắt đầu dùng thuốc với liều thấp nhất và cần hiệu chỉnh liều từ từ.

Suy thận

Không có mối tương quan giữa mức độ suy thận và những thay đổi về nồng độ amlodipine huyết thanh; vì vậy, khuyến cáo dùng liều thông thường cho đối tượng này. Amlodipine không được thẩm tách.

Trẻ em

Trẻ em và trẻ vị thành niên từ 6-17 tuổi có tăng huyết áp

Trên trẻ từ 6-17 tuổi, liều dùng đường uống để chống tăng huyết áp khởi đầu được khuyến cáo là 2,5 mg x 1 lần/ngày, có thể chỉnh liều lên tới 5 mg x 1 lần/ngày nếu chưa đạt huyết áp mục tiêu sau 4 tuần. Việc sử dụng liều trên 5 mg/ngày cho trẻ em chưa được nghiên cứu (xem mục 5.1 và 5.2).

Liều dùng 2,5 mg amlodipine không phù hợp với sản phẩm này.

Trẻ em dưới 6 tuổi

Hiện không có dữ liệu.

Cách dùng

Viên nén sử dụng theo đường uống

4.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định Normodipine trong những trường hợp sau:

- quá mẫn với amlodipine, dẫn xuất dihydropyridine hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc được liệt kê trong mục 2;
- hạ huyết áp nghiêm trọng;
- sốc (bao gồm sốc tim);
- tắc nghẽn đường tổng máu ra của thất trái (như hẹp van động mạch chủ mức độ nặng);
- suy tim huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp.

4.4 Các cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Độ an toàn và hiệu quả của amlodipine trong cơn tăng huyết áp cấp chưa được thiết lập.

Suy tim

Cần thận trọng khi sử dụng amlodipine cho bệnh nhân suy tim.

Trong một nghiên cứu dài hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân suy tim nặng (độ III và IV theo thang phân loại NYHA), nhóm điều trị bằng amlodipine có tỷ lệ ghi nhận biến cố phù phổi cao hơn so với nhóm dùng giả dược (xem mục 5.1). Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc chẹn kênh calci, bao gồm amlodipine, trên bệnh nhân suy tim sung huyết do các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố trên tim mạch và tử vong.

Suy gan

Thời gian bán thải của amlodipine kéo dài và giá trị AUC cao hơn ở bệnh nhân suy gan; liều dùng khuyến cáo của amlodipine trên đối tượng này chưa được thiết lập. Do đó, amlodipine nên được bắt đầu sử dụng trên bệnh nhân suy gan với liều thấp trong khoảng liều và cần thận

trọng cả khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều. Trên bệnh nhân suy gan nặng, việc điều chỉnh liều dùng cần được thực hiện từ từ và dưới sự giám sát chặt chẽ.

Người cao tuổi

Trên bệnh nhân cao tuổi, việc tăng liều thuốc nên được thực hiện một cách thận trọng (xem mục 4.2 và 5.2).

Suy thận

Trên bệnh nhân suy thận, có thể sử dụng amlodipine với liều thông thường. Không có mối tương quan giữa sự thay đổi nồng độ amlodipine huyết tương và mức độ suy thận. Amlodipine không được thẩm tách.



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

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên amlodipine

Chất ức chế CYP3A4

Việc sử dụng đồng thời amlodipine với chất ức chế CYP3A4 mạnh hoặc trung bình (thuốc ức chế men protease, thuốc chống nấm nhóm -azol, kháng sinh nhóm macrolid như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng phơi nhiễm amlodipine đáng kể, từ đó làm tăng nguy cơ hạ huyết áp. Phân giải trên lâm sàng của các thay đổi dược động học này có thể rõ ràng hơn trên bệnh nhân cao tuổi. Do đó, có thể cần theo dõi trên lâm sàng và điều chỉnh liều dùng.

Clarithromycin là một chất ức chế CYP3A4. Có sự gia tăng nguy cơ hạ huyết áp ở những bệnh nhân dùng amlodipine chung với clarithromycin. Khuyến cáo theo dõi bệnh nhân khi dùng amlodipine chung với clarithromycin.

Chất cảm ứng CYP3A4

Hiện không có dữ liệu về ảnh hưởng của chất cảm ứng CYP3A4 lên amlodipine. Việc dùng đồng thời chất cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin, cỏ thánh John [*Hypericum perforatum*]) có thể làm giảm nồng độ amlodipine huyết thanh. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời amlodipine và các chất cảm ứng CYP3A4.

Khuyến cáo không sử dụng đồng thời amlodipine và bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm do có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc trên một số bệnh nhân, dẫn đến làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Dantrolen (dạng dịch truyền)

Trên động vật, rung thất và trụ tim mạch dẫn đến tử vong do tăng kali máu sau khi sử dụng đồng thời verapamil và dantrolen truyền tĩnh mạch đã được ghi nhận. Do nguy cơ tăng kali máu, tránh sử dụng đồng thời các thuốc chặn kênh calci như amlodipine trên bệnh nhân dễ mắc sốt cao ác tính và trong việc điều trị sốt cao ác tính.

Ảnh hưởng của amlodipine lên các thuốc khác

Tác dụng hạ huyết áp của amlodipine sẽ cộng hợp với tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Tacrolimus

Việc phối hợp với amlodipine có nguy cơ làm tăng nồng độ tacrolimus, tuy nhiên cơ chế được động học của tương tác này chưa được hiểu đầy đủ. Để tránh ngộ độc tacrolimus, khi sử dụng phối hợp amlodipine trên bệnh nhân đang điều trị bằng tacrolimus, cần theo dõi nồng độ trong máu của tacrolimus và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.

Cyclosporin

Hiện chưa có nghiên cứu nào được tiến hành đánh giá tương tác giữa cyclosporin và amlodipine trên người tình nguyện khỏe mạnh hoặc trên các đối tượng bệnh nhân khác, ngoại trừ bệnh nhân ghép thận - ở những bệnh nhân này nồng độ đáy của cyclosporin tăng với khoảng dao động lớn (trung bình 0% - 40%). Cần cân nhắc theo dõi nồng độ cyclosporin trên bệnh nhân ghép thận có sử dụng amlodipine và giảm liều cyclosporin nếu cần.



Simvastatin

Việc sử dụng đồng thời liều lặp lại 10 mg amlodipine và 80 mg simvastatin làm tăng phơi nhiễm simvastatin 77% so với dùng simvastatin đơn độc. Do đó, liều dùng của simvastatin trên bệnh nhân đang sử dụng amlodipine được giới hạn xuống 20 mg/ngày. Trong các nghiên cứu lâm sàng về tương tác thuốc, amlodipine không ảnh hưởng lên được động học của atorvastatin, digoxin hay warfarin.

4.6 Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản, thời kỳ mang thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn của amlodipine trên phụ nữ có thai chưa được thiết lập.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên sinh sản ở liều cao.

Việc sử dụng trong thai kỳ chỉ được khuyến cáo trong trường hợp không có lựa chọn khác an toàn hơn và tình trạng bệnh đem lại nguy cơ cao hơn đối với người mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Amlodipine được xác định hiện diện trên trẻ sơ sinh bú sữa của người mẹ được điều trị với amlodipine. Ảnh hưởng của amlodipine trên trẻ sơ sinh chưa được biết. Cần cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú và lợi ích của việc sử dụng amlodipine để điều trị cho người mẹ khi đưa ra quyết định nên tiếp tục/ngừng cho con bú hoặc tiếp tục/ngừng sử dụng amlodipine.

Khả năng sinh sản

Sự thay đổi sinh hóa có thể hồi phục tại cực đầu tinh trùng trên một số bệnh nhân điều trị bằng thuốc chẹn kênh calci đã được ghi nhận. Các dữ liệu lâm sàng hiện có về ảnh hưởng của amlodipine lên khả năng sinh sản còn hạn chế. Một nghiên cứu tiền hành trên chuột cống cho thấy amlodipine gây tác động bất lợi lên khả năng sinh sản của thuật đực.

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

Amlodipine có thể ảnh hưởng mức độ nhẹ đến trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy. Nếu bệnh nhân sử dụng amlodipine bị chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn, khả năng phản ứng có thể giảm. Khuyến cáo thận trọng đặc biệt khi bắt đầu điều trị.

4.8. Tác dụng không mong muốn

Gặp bác sĩ của bạn ngay nếu bạn gặp phải bất kỳ tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào dưới đây sau khi uống thuốc này:

- đột ngột thở khô khè, đau ngực, thở gấp hoặc khó thở;
- sưng mí mắt, mặt hoặc môi;
- sưng lưỡi, họng gây khó thở nghiêm trọng;
- dị ứng da nặng bao gồm phát ban ngoài da nặng, mề đay, đỏ trên da toàn thân, ngứa nghiêm trọng, phỏng rộp, bong tróc và sưng tấy da, viêm màng nhầy (hội chứng Stevens-Johnson) hoặc các phản ứng dị ứng khác;
- đau tim, nhịp tim bất thường;
- viêm tụy có thể gây ra đau bụng hoặc đau lưng nặng cùng cảm giác khó chịu.

Tóm tắt hồ sơ an toàn thuốc

Các phản ứng bất lợi trong quá trình điều trị thường được báo cáo nhất bao gồm lơ mơ, chóng mặt, đau đầu, đánh trống ngực, đỏ bừng, đau bụng, buồn nôn, sưng mắt cá chân, phù và mệt mỏi.

Bảng trình bày các phản ứng bất lợi

Các tác phản ứng bất lợi dưới đây đã được ghi nhận và báo cáo trong quá trình điều trị bằng

amlodipine với tần suất ghi nhận tương ứng như sau: phổ biến ($\geq 1/10$); 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 bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần về mức độ nặng.



| Tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng | Tần suất | Phản ứng bất lợi |
|------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn hệ tạo máu và hệ bạch huyết | Rất hiếm gặp | giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu |
| Rối loạn miễn dịch | Rất hiếm gặp | phản ứng dị ứng |
| Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa | Rất hiếm gặp | tăng đường huyết |
| Rối loạn tâm thần | Ít gặp | trầm cảm, thay đổi tâm trạng (bao gồm lo lắng), mất ngủ |
| | Hiếm gặp | lẫn lộn |
| Rối loạn hệ thần kinh | Thường gặp | lơ mơ, chóng mặt, đau đầu (đặc biệt khi bắt đầu điều trị) |
| | Ít gặp | run rẩy, rối loạn vị giác, ngất xỉu, giảm cảm giác, dị cảm |
| | Rất hiếm gặp | tăng trương lực, bệnh thần kinh ngoại biên |
| | Không biết | Rối loạn ngoại tháp |
| Rối loạn trên mắt | Thường gặp | rối loạn thị giác (bao gồm nhìn đôi) |
| Rối loạn trên tai và mê đạo | Ít gặp | ù tai |
| Rối loạn trên tim | Thường gặp | đánh trống ngực |
| | Ít gặp | loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ) |
| | Rất hiếm gặp | nhồi máu cơ tim |
| Rối loạn trên mạch máu | Thường gặp | đỏ bừng |
| | Ít gặp | tụt huyết áp |
| | Rất hiếm gặp | viêm mạch |
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất | Thường gặp | khó thở |
| | Ít gặp | ho, viêm mũi |
| Rối loạn tiêu hóa | Thường gặp | đau bụng, buồn nôn, khó tiêu, thay đổi thói quen đi ngoài (bao gồm tiêu chảy và táo bón) |
| | Ít gặp | nôn, khô miệng |
| | Rất hiếm gặp | viêm tụy, viêm dạ dày, tăng sản nước |
| Rối loạn gan mật | Rất hiếm gặp | viêm gan, vàng da, tăng men gan* |
| Rối loạn trên da và mô dưới da | Ít gặp | rụng tóc, ban xuất huyết, mất màu da, tăng tiết mồ hôi, ngứa da, ngoại ban, mày đay |
| | Rất hiếm gặp | phù mạch, hồng ban đa dạng, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, phù Quincke, tăng nhạy cảm ánh sáng |
| Rối loạn cơ xương và mô liên kết | Thường gặp | sung mắt cá chân, co rút cơ |
| | Ít gặp | đau khớp, đau cơ, đau lưng |
| Rối loạn trên thận và tiết niệu | Ít gặp | rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, tăng tần suất đi tiểu |

Handwritten signature or initials in blue ink.

| | | |
|------------------------------------------------------|------------|----------------------------------|
| Rối loạn trên vú và hệ sinh sản | Ít gặp | bất lực, vú to ở nam giới |
| Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí dùng thuốc | Phổ biến | phù |
| | Thường gặp | mệt mỏi, suy nhược |
| | Ít gặp | đau ngực, cảm giác đau, khó chịu |
| Các chỉ số xét nghiệm | Ít gặp | tăng cân, giảm cân |



* hầu hết liên quan tới ứ mật

Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ trong quá trình dùng thuốc.

Nếu bạn gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn nào, hãy báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn. Việc báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép lưu hành là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

4.9. Quá liều và xử trí

Ở người, kinh nghiệm về việc quá liều do cố ý còn hạn chế.

Triệu chứng

Các dữ liệu hiện có gợi ý rằng quá liều thuốc có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức và nhịp tim nhanh do phản xạ. Có thể tụt huyết áp hệ thống đáng kể và kéo dài dẫn đến sốc, bao gồm sốc gây tử vong, đã được ghi nhận.

Xử trí

Tình trạng tụt huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều amlodipine cần được hỗ trợ tim mạch tích cực, bao gồm theo dõi thường xuyên chức năng tuần hoàn và hô hấp, kê cao chân, và chú ý thể tích dịch tuần hoàn và thể tích nước tiểu.

Nếu không có chống chỉ định, thuốc co mạch có thể giúp hồi phục trương lực mạch máu và huyết áp. Calci gluconat dùng đường tĩnh mạch có thể giúp làm đảo ngược tác dụng chẹn kênh calci của amlodipine.

Súc rửa dạ dày có thể hữu ích trong một số trường hợp. Trên người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng than hoạt trong vòng 2 giờ sau khi dùng amlodipine liều 10 mg đã cho thấy giảm được mức độ hấp thu amlodipine.

Thăm tách không mang lại hiệu quả loại thuốc ra khỏi cơ thể do amlodipine gắn nhiều với protein huyết tương.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC VÀ DƯỢC ĐỘNG HỌC

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn kênh calci chọn lọc tác dụng chủ yếu trên mạch máu, mã ATC: C08CA01.

Amlodipine là chất ức chế dòng ion calci thuộc nhóm dihydropyridine (chất đối kháng ion calci hay chất chẹn kênh calci chậm), nó ức chế dòng ion calci qua màng tế bào vào cơ trơn mạch máu và cơ tim.

Cơ chế chống tăng huyết áp của amlodipine là nhờ tác dụng trực tiếp làm giãn cơ trơn mạch máu.

Cơ chế chính xác chống đau thắt ngực của amlodipine chưa được xác định một cách đầy đủ, nhưng amlodipine làm giảm thiếu máu cục bộ theo hai tác động sau:



- Amlodipine làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên, do đó làm giảm tổng sức cản ngoại biên (giảm hậu gánh). Vì tần số tim không bị tác động, sự giảm tải cho tim làm giảm tiêu thụ năng lượng và giảm nhu cầu oxy.
- Cơ chế tác động của amlodipine cũng có thể gây giãn các động mạch vành chính và các tiểu động mạch vành, cả cho vùng lành và vùng thiếu máu cục bộ. Sự giãn mạch này làm tăng cung cấp oxy cho bệnh nhân đau thắt ngực thể cơ thắt (đau thắt ngực kiểu Prinzmetal hay đau thắt ngực biến thể).

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, chế độ liều dùng 1 lần/ngày cho hiệu quả hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng ở cả tư thế đứng và tư thế nằm trong suốt 24 giờ. Do tác dụng hạ huyết áp khởi phát từ từ nên tình trạng hạ huyết áp cấp tính không là đặc tính của việc điều trị bằng amlodipine.

Trên bệnh nhân đau thắt ngực, chế độ liều dùng 1 lần/ngày làm tăng tổng thời gian gắng sức, kéo dài khoảng cách giữa các cơn đau thắt ngực và giảm tần suất gặp khoảng chênh xuống ST 1 mm trên điện tim, giảm tần suất các cơn đau thắt ngực và giảm sự cần thiết phải dùng glyceryl trinitrate.

Amlodipine không liên quan đến những ảnh hưởng xấu lên chuyển hóa hoặc sự thay đổi nồng độ lipid trong huyết tương nên có thể sử dụng trên bệnh nhân hen phế quản, đái tháo đường và bệnh gút.

Trên bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD)

Hiệu quả của amlodipine trong việc ngăn chặn các biến cố lâm sàng trên bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD) đã được đánh giá trong một thử nghiệm độc lập, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng tiến hành trên 1997 bệnh nhân; nghiên cứu so sánh hiệu quả của amlodipine và enalapril trong việc hạn chế tần suất xảy ra huyết khối (nghiên cứu CAMELOT). Trong số những bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 663 bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine 5-10 mg, 673 bệnh nhân điều trị bằng enalapril 10-20 mg, và 655 bệnh nhân điều trị bằng giả dược, phối hợp với điều trị bằng statin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và acid acetylsalicylic trong 2 năm. Các kết quả chính về hiệu quả được trình bày trong Bảng 1. Nghiên cứu này cho thấy điều trị bằng amlodipine có liên quan đến giảm tỷ lệ nhập viện do cơn đau thắt ngực và giảm tỷ lệ cần tiến hành các thủ thuật tái thông mạch trên bệnh nhân CAD.

| Các biến cố tim mạch ghi nhận, số lượng (%) | | | | Amlodipine so với giả dược | |
|-----------------------------------------------|------------|------------|------------|------------------------------------|----------|
| Tên biến cố | Amlodipine | Giả dược | Enalapril | Tỷ số nguy cơ (khoảng tin cậy 95%) | Trị số P |
| Tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu | | | | | |
| Biến cố bất lợi trên tim mạch | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | 0,003 |
| Các tiêu chí thành phần | | | | | |
| Tái thông mạch vành | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | 0,03 |
| Nhập viện do cơn đau thắt ngực | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | 0,002 |
| Nhồi máu cơ tim không tử vong | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37 |

| | | | | | |
|------------------------------------------|---------|----------|---------|------------------|-------|
| Đột quy hay cơn thiếu máu não thoáng qua | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19-1,32) | 0,15 |
| Tử vong do biến cố tim mạch | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | 0,27 |
| Nhập viện do suy tim sung huyết | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14-2,47) | 0,46* |
| Ngừng tim có hồi phục | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | N/A | 0,04 |
| Khởi phát mới bệnh mạch ngoại biên | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |

Các chữ viết tắt: N/A: không áp dụng.

Trên bệnh nhân suy tim

Các nghiên cứu về huyết động và các thử nghiệm lâm sàng gắng sức có đối chứng tiến hành trên bệnh nhân suy tim mức độ II - IV theo thang phân loại NYHA cho thấy amlodipine không làm xấu tình trạng lâm sàng khi đo lường bằng khả năng bệnh nhân chịu đựng khi gắng sức, bằng phân suất tống máu thất trái và triệu chứng học lâm sàng.

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược (nghiên cứu PRAISE) được thiết kế để đánh giá các bệnh nhân suy tim độ III - IV NYHA đang sử dụng digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển angiotensin đã cho thấy amlodipine không làm tăng nguy cơ tử vong hoặc kết hợp giữa tử suất và bệnh suất suy tim. Một nghiên cứu theo dõi, dài hạn, có đối chứng với giả dược (nghiên cứu PRAISE-2) đánh giá việc sử dụng amlodipine trên bệnh suy tim độ III và IV NYHA không có triệu chứng lâm sàng thiếu máu cục bộ, dấu hiệu gợi ý thiếu máu cục bộ hoặc đang có bệnh nền thiếu máu cục bộ; đang sử dụng ổn định thuốc ức chế men chuyển angiotensin, digitalis, và thuốc lợi tiểu đã cho thấy amlodipine không ảnh hưởng lên tỷ lệ tử vong do biến cố tim mạch. Trên chính quần thể bệnh nhân này, amlodipine có liên quan đến sự gia tăng các báo cáo về biến cố phù phổi.

Nghiên cứu về điều trị chống tăng huyết áp và hạ lipid máu để phòng ngừa các cơn đau tim (ALLHAT)

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi về tỷ lệ tử vong – tỷ lệ mắc gọi là *Nghiên cứu điều trị chống tăng huyết áp và hạ lipid máu để phòng ngừa các cơn đau thắt ngực* (nghiên cứu ALLHAT) đã được tiến hành nhằm so sánh giữa các phác đồ điều trị mới: amlodipine 2,5-10 mg/ngày (chẹn kênh calci) hoặc lisinopril 10-40 mg/ngày (ức chế men chuyển angiotensin) là liệu pháp đầu tay so với thuốc lợi tiểu thiazid, clorthalidone 12,5-25 mg/ngày trong trường hợp tăng huyết áp mức độ nhẹ đến trung bình.

Tổng số 33.357 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 tuổi trở lên được lựa chọn ngẫu nhiên và được theo dõi trong khoảng thời gian trung bình 4,9 năm. Bệnh nhân có ít nhất một yếu tố nguy cơ về bệnh mạch vành tim (CHD), bao gồm: trước đây đã có nhồi máu cơ tim hoặc đột quy (> 6 tháng trước thời điểm tham gia vào nghiên cứu) hoặc có bằng chứng về bệnh tim mạch liên quan đến xơ vữa động mạch (51,5%), đái tháo đường týp 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), phì đại thất trái chẩn đoán trên điện tâm đồ hoặc siêu âm tim (20,9%), đang hút thuốc lá (21,9%).

Tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu là tiêu chí kết hợp gồm tỷ lệ bệnh mạch vành dẫn đến tử vong hoặc nhồi máu cơ tim không dẫn đến tử vong. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu khi so sánh giữa phác đồ sử dụng amlodipine và phác đồ sử dụng clorthalidon: RR 0,98; khoảng tin cậy 95%: 0,90 - 1,07; p = 0,65. Với các tiêu chí đánh giá thứ cấp của nghiên cứu, tỷ lệ mắc suy tim (một phần của tiêu chí kết hợp các biến cố trên tim mạch) cao hơn đáng kể ở nhóm sử dụng amlodipine so với nhóm sử dụng clorthalidon (10,2% so với 7,7%; RR 1,38; khoảng tin cậy 95%: 1,25 - 1,52; p < 0,001). Tuy



[Handwritten signature]

[Vertical handwritten text]

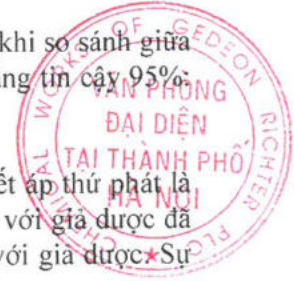
nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân khi so sánh giữa phác đồ sử dụng amlodipine và phác đồ sử dụng clorthalidon: RR 0,96; khoảng tin cậy 95%: 0,89 - 1,02; p = 0,20.

Trẻ em (trẻ trên 6 tuổi và vị thành niên)

Trong một nghiên cứu tiến hành trên 268 trẻ trong độ tuổi 6-17 có tăng huyết áp thứ phát là chủ yếu; so sánh hiệu quả của liều 2,5 mg amlodipine và 5,0 mg amlodipine với giả được đã cho thấy cả hai liều dùng đều cho tác dụng hạ huyết áp tâm thu đáng kể so với giả được. Sự khác biệt về hiệu quả giữa hai liều dùng không có ý nghĩa thống kê.

Ảnh hưởng dài hạn của amlodipine lên sự tăng trưởng, giai đoạn dậy thì và sự phát triển nói chung của trẻ em chưa được nghiên cứu.

Hiệu quả dài hạn của amlodipine lên các phác đồ sử dụng trên trẻ em để làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch khi trưởng thành chưa được thiết lập.



5.2 Đặc tính dược động học

Hấp thu, phân bố và tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương

Sau khi uống với liều điều trị, amlodipine được hấp thu tốt và đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khoảng 6 - 12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối ước tính khoảng 64 - 80%. Thể tích phân bố xấp xỉ 21 lít/kg. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 97,5% lượng thuốc lưu thông gắn với protein huyết tương.

Sinh khả dụng của amlodipine không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Sinh chuyển hóa/thải trừ

Nửa đời thải trừ huyết tương khoảng 35-50 giờ, tương ứng với chế độ liều dùng 1 lần/ngày. Amlodipine chuyển hóa mạnh qua gan thành chất chuyển hóa không có hoạt tính; với 10% chất mẹ và 60% chất chuyển hóa được bài tiết vào nước tiểu.

Suy gan

Hiện có rất ít dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng amlodipine trên bệnh nhân suy gan. Trên bệnh nhân suy gan, độ thanh thải amlodipine giảm dẫn đến thời gian bán thải tăng và AUC tăng khoảng 40-60%.

Người cao tuổi

Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết tương của amlodipine là tương tự giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi. Trên bệnh nhân cao tuổi, độ thanh thải amlodipine có xu hướng giảm dẫn đến tăng AUC và tăng thời gian bán thải. Tăng AUC và tăng thời gian bán thải trên bệnh nhân suy tim sung huyết cũng đúng như dự đoán đối với nhóm tuổi được nghiên cứu.

Trẻ em và vị thành niên

Một nghiên cứu dược động học được tiến hành trên 74 trẻ tăng huyết áp trong độ tuổi 1-17 (với 34 trẻ từ 6-12 tuổi và 28 trẻ từ 13-17 tuổi) sử dụng amlodipine trong khoảng liều 1,25-20 mg dùng 1 lần hoặc 2 lần/ngày. Trên trẻ 6-12 tuổi và vị thành niên 13-17 tuổi, độ thanh thải điển hình khi dùng thuốc đường uống (CL/F) tương ứng là 22,5 và 27,4 lít/giờ đối với nam và tương ứng là 16,4 và 21,3 lít/giờ đối với nữ. Sự khác biệt lớn về phơi nhiễm thuốc giữa các cá thể đã được ghi nhận. Các dữ liệu báo cáo về việc sử dụng amlodipine cho trẻ dưới 6 tuổi còn hạn chế.

6. Quy cách đóng gói

Hộp thuốc chứa 3 vỉ PVC/nhôm, mỗi vỉ chứa 10 viên nén.

Hộp thuốc chứa 9 vỉ PVC/nhôm, mỗi vỉ chứa 10 viên nén.

7. Điều kiện bảo quản, hạn sử dụng, tiêu chuẩn thành phẩm

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản nơi khô ráo, dưới 30°C, trong bao bì gốc, tránh ánh sáng.

Hạn sử dụng:

2 năm, kể từ ngày sản xuất.

Không sử dụng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn:

Nhà sản xuất



8. Tên, địa chỉ của nhà sản xuất và chủ sở hữu giấy phép đăng ký lưu hành sản phẩm

Gedeon Richter Plc.
H-1103 Budapest, Hungary
Gyömrői út 19-21
Tel. 36-1-431-4000
Fax. 36-1-261-2166

Ngày rà soát lại tờ hướng dẫn sử dụng: Tháng 11 năm 2017.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh