Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Stadovas 5 CAP

1. Tên thuốc
Stadovas 5 CAP

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc
Thành phần hoạt chất:
Amlodipine .... 5 mg
(dưới dạng amlodipine besylate 6,94 mg)
Thành phần tá dược:
Microcrystallin cellulose, magnesi stearat.

4. Dạng bào chế
Viên nang cứng.
Viên nang cứng số 3, đầu nang màu vàng in logo "❤" màu đen, thân nang màu trắng in "AML 5" màu đen, chứa bột thuốc màu trắng.

5. Chỉ định
- Tăng huyết áp.
- Đau thắt ngực ổn định mạn tính.
- Đau thắt ngực do co thắt mạch (Đau thắt ngực Prinzmetal).

6. Cách dùng, liều dùng
Cách dùng
Stadovas 5 CAP dùng qua đường uống.
Liều dùng
Người lớn
Đối với tăng huyết áp và đau thắt ngực, liều khởi đầu thông thường là 5 mg amlodipine một lần mỗi ngày, có thể tăng lên đến liều tối đa là 10 mg một lần mỗi ngày tùy theo đáp ứng của mỗi bệnh nhân.
Ở bệnh nhân bị tăng huyết áp, amlodipine đã được sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu thiazid, các thuốc chẹn alpha, các thuốc chẹn beta hoặc các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin. Đối với đau thắt ngực, amlodipine có thể được sử dụng trong đơn trị liệu hoặc đồng thời với các thuốc chống đau thắt ngực khác trên bệnh nhân bị đau thắt ngực kháng các dẫn chất nitrat và/hoặc các liều thuốc chẹn beta thích hợp.
Không cần thiết phải điều chỉnh liều amlodipine trong trường hợp dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu thiazid, các thuốc chẹn alpha, các thuốc chẹn beta hoặc các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.
Các đối tượng đặc biệt
<u>Người cao tuổi</u>
Khả năng dung nạp của bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi là như nhau khi sử dụng mức liều amlodipine tương tự. Liều thông thường được khuyến cáo sử dụng cho người cao tuổi, và nên thận trọng khi tăng liều (xem mục *8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *15. Đặc tính dược động học*).
<u>Bệnh nhân suy giảm chức năng gan</u>
Liều dùng khuyến cáo chưa được thiết lập ở bệnh nhân suy gan mức độ từ nhẹ đến trung bình, do đó, nên chọn liều một cách thận trọng và điều trị bắt đầu với liều thấp nhất có hiệu quả (xem mục *8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *15. Đặc tính dược động học*). Đặc tính dược động học của amlodipine chưa được nghiên cứu trong các trường hợp suy gan nặng. Nên bắt đầu dùng amlodipine từ liều thấp nhất và tăng chậm ở bệnh nhân suy gan nặng.
<u>Bệnh nhân suy thận</u>
Sự thay đổi nồng độ amlodipine trong huyết tương không liên quan đến mức độ suy thận; do đó, khuyến cáo sử dụng liều dùng thông thường. Amlodipine không thể thẩm tách được.
Trẻ em và thiếu niên
<u>Trẻ em và thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi bị tăng huyết áp</u>
Liều khởi đầu chống tăng huyết áp dùng đường uống được khuyến cáo ở trẻ em từ 6 đến 17 tuổi là 2,5 mg một lần mỗi ngày, sau đó có thể được tăng lên đến 5 mg một lần mỗi ngày nếu chưa đạt được huyết áp mong muốn sau 4 tuần. Các liều cao hơn 5 mg một lần mỗi ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi (xem mục *14. Đặc tính dược lực học* và *15. Đặc tính dược động học*).
Không thể chia liều amlodipine 2,5 mg đối với dạng bào chế này, đề xuất sử dụng viên nén amlodipine 5 mg thay thế. Viên nén amlodipine 5 mg có thể được chia đôi để cung cấp liều 2,5 mg.
<u>Trẻ em dưới 6 tuổi</u>
Không có dữ liệu.

7. Chống chỉ định
Chống chỉ định sử dụng amlodipine trên các bệnh nhân sau:
- Nhạy cảm với các dẫn chất dihydropyridin, amlodipine hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Hạ huyết áp nghiêm trọng.
- Sốc (bao gồm sốc tim).
- Tắc nghẽn đường ra thất trái (ví dụ hẹp động mạch chủ nặng).
- Suy tim huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc
- *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 amlodipine 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), amlodipine 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 amlodipine so với nhóm giả dược (xem mục *14. 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 amlodipine bị kéo dài ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan và liều khuyến cáo cho các bệnh nhân này vẫn chưa được thiết lập. Do đó amlodipine cần phải được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân này.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú
- Độ an toàn của amlodipine ở phụ nữ có thai và cho con bú chưa được thiết lập. Amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine (xem mục *Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).
- Kinh nghiệm sử dụng trên người cho thấy rằng amlodipine có đi qua sữa mẹ. Tỷ lệ nồng độ trung vị của amlodipine trong sữa/huyết tương ở 31 phụ nữ đang cho con bú bị tăng huyết áp do thai kỳ là 0,85 sau khi sử dụng amlodipine ở liều khởi đầu là 5 mg một lần mỗi ngày, liều này được điều chỉnh nếu cần (liều dùng trung bình hàng ngày và liều dùng hàng ngày theo thể trọng lần lượt là 6 mg và 98,7 mcg/kg). Liều dùng hàng ngày ước tính của amlodipine mà trẻ sơ sinh nhận được qua sữa mẹ là 4,17 mcg/kg.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc
Amlodipine có thể gây ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nếu bệnh nhân dùng amlodipine 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.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc
Tương tác của thuốc
Amlodipine đã được chứng minh là sử dụng an toàn với các thuốc lợi tiểu thiazid, các thuốc chẹn alpha, các thuốc chẹn beta, các thuốc ức chế ACE, các nitrat tác dụng kéo dài, nitroglycerin ngậm dưới lưỡi, các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), các kháng sinh và các thuốc hạ đường huyết.
Các dữ liệu trên *in vitro* từ các nghiên cứu trên huyết tương người đã cho thấy rằng amlodipine 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 amlodipine đồng thời với 80 mg simvastatin làm tăng 77% tỷ lệ phơi nhiễm với simvastatin so với chỉ dùng simvastatin. Với bệnh nhân dùng amlodipine, 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 amlodipine ở 20 người tình nguyện khỏe mạnh không gây ảnh hưởng đáng kể lên dược động học của amlodipine. 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 amlodipine; vì thế không nên dùng amlodipine 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 amlodipine trên người cao tuổi (69 đến 87 tuổi) bị tăng huyết áp làm tăng 57% tỷ lệ phơi nhiễm hệ thống với amlodipine. Dùng đồng thời với erythromycin trên người tình nguyện khỏe mạnh (18 đến 43 tuổi) không làm thay đổi đáng kể tỷ lệ phơi nhiễm hệ thống với amlodipine (tăng 22% 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 amlodipine trong máu lớn hơn nhiều so với diltiazem. Nên thận trọng khi sử dụng amlodipine cùng với các chất ức chế CYP3A4.
- *Clarithromycin:* Clarithromycin là một chất ức chế CYP3A4. Nguy cơ hạ huyết áp tăng ở bệnh nhân dùng clarithromycin cùng với amlodipine. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi sử dụng đồng thời amlodipine với clarithromycin.
- *Các chất cảm ứng CYP3A4:* Hiện không có dữ liệu về ảnh hưởng của các chất cảm ứng CYP3A4 lên amlodipine. Sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin, *Hypericum perforatum*) có thể làm giảm nồng độ amlodipine trong huyết tương. Nên thận trọng khi sử dụng amlodipine 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 amlodipine hay của các thuốc khác trong nghiên cứu khi dùng kết hợp.
Các nghiên cứu đặc biệt: Ảnh hưởng của các thuốc khác lên amlodipine
- *Cimetidin:* Dùng đồng thời amlodipine và cimetidin không làm thay đổi dược động học của amlodipine.
- *Muối nhôm/muối magnesi (Thuốc trung hòa acid dạ dày):* Sử dụng đồng thời các thuốc kháng acid là muối nhôm và muối magnesi với một liều duy nhất amlodipine không gây ảnh hưởng đáng kể lên dược động học của amlodipine.
- *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 amlodipine. Khi sử dụng phối hợp amlodipine và sildenafil, mỗi thuốc đều có riêng tác dụng hạ áp của chúng.

Các nghiên cứu đặc biệt: Ảnh hưởng của amlodipine lên các thuốc khác
- *Atorvastatin:* Dùng đồng thời nhiều liều 10 mg amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine không gây ảnh hưởng đáng kể lên dược động học của ethanol.
- *Warfarin:* Dùng đồng thời amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine.
- *Tacrolimus:* Có nguy cơ tăng nồng độ tacrolimus trong máu khi sử dụng đồng thời với amlodipine. Để tránh độc tính của tacrolimus, khi sử dụng amlodipine ở bệnh nhân điều trị bằng tacrolimus thì cần phải giám sát nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều tacrolimus nếu thích hợp.
- *Mục tiêu cơ học của các thuốc ức chế rapamycin (mTOR):* Các thuốc ức chế mTOR chẳng hạn như sirolimus, temsirolimus, và everolimus là cơ chất CYP3A. Amlodipine là một thuốc ức chế CYP3A yếu. Khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR, amlodipine có thể làm tăng phơi nhiễm của các thuốc ức chế mTOR.
- *Các tương tác giữa thuốc với các xét nghiệm sinh hóa:* Chưa được biết.

Tương kỵ của thuốc
Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc
Amlodipine 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:
- *Thần kinh:* Đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.
- *Tim:* Đánh trống ngực.
- *Mạch:* Mặt đỏ bừng.
- *Tiêu hóa:* Đau bụng, buồn nôn.
- *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 hóa có liên quan đến amlodipine.
Các tác dụng không mong muốn ít gặp hơn ghi nhận được sau khi thuốc được đưa ra thị trường bao gồm:
- *Máu và hạch bạch huyết:* Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
- *Chuyển hóa và dinh dưỡng:* Tăng glucose huyết.
- *Tâm thần:* Mất ngủ, thay đổi tâm tính.
- *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.
- *Thị giác:* Suy giảm thị giác.
- *Thính giác và tai trong:* Ù tai.
- *Mạch:* Hạ huyết áp, viêm mạch máu.
- *Hô hấp, ngực và trung thất:* Ho, khó thở, viêm mũi.
- *Tiêu hóa:* Thay đổi thói quen đi ngoài, khô miệng, khó tiêu (bao gồm cả viêm dạ dày), tăng sản lợi, viêm tụy, ói mửa.
- *Da và mô dưới da:* Rụng tóc, tăng tiết mồ hôi, ban xuất huyết, da biến màu, mày đay.
- *Cơ xương và mô liên kết:* Đau khớp, đau lưng, co cơ, đau cơ.
- *Thận và đường tiết niệu:* Tăng tiểu nhất, rối loạn tiểu tiện, đi tiểu ban đêm.
- *Sinh sản và vú:* Vú to ở nam giới, rối loạn cương dương.
- *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 amlodipine. Trong nhiều trường hợp, mối quan hệ nhân quả giữa các tác dụng không mong muốn nêu trên với việc sử dụng amlodipine 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 thất và rung nhĩ) và đau ngực.

Bệnh nhân nhi (6 đến 17 tuổi)
Amlodipine 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:
- *Thần kinh:* Đau đầu, chóng mặt.
- *Mạch:* Giãn mạch.
- *Hô hấp, ngực và trung thất:* Chảy máu cam.
- *Tiêu hóa:* Đau bụng.
- *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 amlodipine 2,5 mg; 4,5% dùng amlodipine 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 kết quả xét nghiệm bất thường. Không có sự thay đổi đáng kể nào về nhịp tim.

13. Quá liều và cách xử trí
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 amlodipine giảm đáng kể khi chỉ định than hoạt ngay sau hoặc trong vòng 2 giờ sau khi uống amlodipine 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 amlodipine, 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 amlodipine gắn kết nhiều với protein huyết tương nên thẩm phân không mang lại kết quả trong trường hợp này.

14. Đặc tính dược lực học
Nhóm dược lý: Thuốc chẹn kênh calci chọn lọc có tác dụng chính trên mạch; dẫn chất dihydropyridin.
Mã ATC: C08CA01.
Amlodipine là một 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 amlodipine là do tác dụng giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu. Cơ chế chính xác của amlodipine làm giảm đau thắt ngực vẫn chưa được xác định đầy đủ, nhưng amlodipine làm giảm gánh nặng thiếu máu tổng cộng do hai tác dụng sau:
1) Amlodipine 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 amlodipine 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 mỗi 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 amlodipine.
Ở bệnh nhân bị đau thắt ngực, việc sử dụng amlodipine một lần mỗi 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 amlodipine có liên quan đến bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào về chuyển hóa hay thay đổi về lipid huyết tương và amlodipine 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 amlodipine đến tỷ suất bệnh và tỷ 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 amlodipine 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 tỷ lệ diễn tiến của các tổn thương động mạch vành, amlodipine đã ngăn chặn diễn tiến của việc mảng trong mạch cảnh bị dày lên. Những bệnh nhân điều trị bằng amlodipine được quan sát thấy có giảm đáng kể (-31%) về tiêu chí đánh giá kết hợp bao gồm tử vong do bệnh tim mạch, MI, đột quỵ, PTCA, phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG), nhập viện do đau thắt ngực không ổn định và suy tim sung huyết (CHF) trầm trọng lên. Cũng quan sát thấy tỷ lệ thực hiện thủ tục tái thông mạch (PTCA và CABG) giảm đáng kể (-42%) ở bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine. Các trường hợp nhập viện do đau thắt ngực không ổn định cũng ít hơn (-33%) ở bệnh nhân điều trị bằng amlodipine so với nhóm giả dược.
Hiệu quả của amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine có liên quan đến việc giảm các trường hợp nhập viện do đau thắt ngực và thực hiện thủ thuật tái thông mạch ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành.

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

CAMELOT			
Kết quả lâm sàng N (%)	**Amlodipine** (n = 663)	**Giả dược** (n = 655)	**Tỷ lệ 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 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 tỷ suất bệnh và tỷ lệ tử vong mang tên Thử nghiệm về điều trị tăng huyết áp và giảm lipid huyết để ngăn ngừa nhồi máu cơ tim (ALLHAT) đã được thực hiện để so sánh những liệu pháp sử dụng thuốc mới hơn: amlodipine 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 33.357 bệnh nhân tăng huyết áp tuổi từ 55 trở lên được phân bố ngẫu nhiên và theo dõi trong thời gian trung bình là 4,9 năm. Các bệnh nhân có thêm ít nhất là một yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành (CHD), bao gồm MI hoặc đột quỵ trong > 6 tháng hoặc có hồ sơ ghi nhận về các bệnh xơ vữa động mạch (CVD) khác (tổng cộng 51,5%), đái tháo đường tuýp 2 (36,1%), lipoprotein-C tỷ 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 amlodipine 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 tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân giữa liệu pháp chứa amlodipine 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 amlodipine không dẫn 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 amlodipine không dẫn đến việc tăng tỷ lệ tử vong hoặc chỉ số kết hợp giữa tỷ 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 amlodipine 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, amlodipine không làm thay đổi tổng tỷ lệ tử vong hoặc tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch. Trên cùng quần thể nghiên cứu này, amlodipine có liên quan đến việc tăng ghi nhận các trường hợp phù phổi mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ các trường hợp suy tim nặng hơn giữa nhóm dùng amlodipine so với nhóm dùng giả dược.
Sử dụng trên bệnh nhi (6 đến 17 tuổi)
Hiệu quả của amlodipine trên bệnh nhi bị tăng huyết áp từ 6 đến 17 tuổi được chứng minh trong một thử nghiệm dùng thuốc ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, mù đôi, trong 8 tuần trên 268 bệnh nhân bị tăng huyết áp. Tất cả các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào nhánh điều trị bằng 2,5 mg hoặc 5 mg và được theo dõi trong 4 tuần, sau đó họ được chọn ngẫu nhiên để tiếp tục dùng 2,5 mg hoặc 5 mg amlodipine hoặc giả dược thêm 4 tuần tiếp theo. So với thời điểm ban đầu, điều trị một lần mỗi ngày bằng amlodipine 5 mg làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương có ý nghĩa thống kê. Mức giảm trung bình huyết áp tâm thu ở tư thế ngồi điều chỉnh theo giả dược được ước tính là 5,0 mmHg đối với liều amlodipine 5 mg và 3,3 mmHg đối với liều amlodipine 2,5 mg. Phân tích phân nhóm cho thấy hiệu quả trên các bệnh nhi nhỏ tuổi hơn từ 6 đến 13 tuổi là tương đương với các bệnh nhi lớn tuổi hơn từ 14 đến 17 tuổi.

15. Đặc tính dược động học
Hấp thu
Sau khi uống các liều điều trị, amlodipine 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% đến 80%. Thể tích phân bố là khoảng 21 L/kg. Sự hấp thu amlodipine không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.
Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 97,5% amlodipine trong tuần hoàn gắn với protein huyết tương.
Chuyển hóa/thải trừ
Thời gian bán thải trong huyết tương của amlodipine nằm trong khoảng từ 35 đến 50 giờ và phù hợp với liều dùng thuốc một lần mỗi ngày. Nồng độ ở trạng thái hằng định trong huyết tương đạt được sau 7 đến 8 ngày dùng thuốc liên tục. Amlodipine 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 amlodipine là giống nhau giữa người cao tuổi và người trẻ. Tuy nhiên độ thanh thải của amlodipine có khuynh hướng giảm kéo theo sự gia tăng của diện tích dưới đường cong (AUC) và thời gian bán thải ở các bệnh nhân cao tuổi. Diện tích dưới đường cong và thời gian bán thải ở bệnh nhân suy tim sung huyết (CHF) cũng tăng lên như dự kiến ở nhóm tuổi được nghiên cứu.
Sử dụng ở bệnh nhi
Trong một nghiên cứu lâm sàng dùng thuốc dài hạn, 73 bệnh nhi bị tăng huyết áp từ 12 tháng tuổi đến ít hơn hoặc bằng 17 tuổi được cho dùng amlodipine với liều trung bình mỗi ngày 0,17 mg/kg. Độ thanh thải ở các đối tượng có cân nặng trung bình 45 kg lần lượt là 23,7 L/giờ và 17,6 L/giờ ở nam giới và nữ giới. Khoảng chỉ số này tương tự với các mức ước tính đã công bố là 24,8 L/giờ ở người lớn 70 kg. Thể tích phân bố ước tính trung bình cho một bệnh nhân 45 kg là 1130 L (25,11 L/kg). Quan sát thấy tác dụng trên huyết áp được duy trì trong suốt khoảng cách liều 24 giờ, với chênh lệch nhỏ về tác dụng biến thiên ở đỉnh và đáy. Khi so sánh với các thông tin đã có về dược động học ở người lớn, các thông số quan sát được trong nghiên cứu này cho thấy liều dùng một lần mỗi ngày là thích hợp.
- ***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 amlodipine 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 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 nhắt 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 amlodipine (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.

16. Quy cách đóng gói
Vỉ 10 viên nang cứng. Hộp 3 vỉ.
Vỉ 10 viên nang cứng. Hộp 10 vỉ.
Chai 30 viên nang cứng. Hộp 1 chai.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc
17.1. Điều kiện bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ không quá 30°C.
17.2. Hạn dùng
48 tháng kể từ ngày sản xuất.
17.3. Tiêu chuẩn chất lượng
TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

STELLA
Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tx. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

CS Được quét bằng CamScanner