

NORVASC™

1. NAME OF MEDICINAL PRODUCT

NORVASC™

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active ingredient: amlodipine besylate

The tablets contain amlodipine besylate equivalent to 5 mg and 10 mg amlodipine.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablets

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Hypertension

Amlodipine is indicated for the first-line treatment of hypertension and can be used as the sole agent to control blood pressure in the majority of patients. Patients not adequately controlled on a single antihypertensive agent (other than amlodipine) may benefit from the addition of amlodipine, which has been used in combination with a thiazide diuretic, alpha-blockers, beta-adrenoceptor blocking agent, or an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor.

Amlodipine is also indicated to reduce the risk of fatal coronary heart disease (CHD) and non-fatal myocardial infarction (MI), and to reduce the risk of stroke.

Coronary Artery Disease

Amlodipine is indicated to reduce the risk of coronary revascularization and the need for hospitalization due to angina in patients with coronary artery disease (CAD).

Chronic Stable Angina

Amlodipine is indicated for the first-line treatment of myocardial ischemia, whether due to fixed obstruction (stable angina) and/or vasospasm/vasoconstriction (Prinzmetal's or variant angina) of coronary vasculature. Amlodipine may be used where the clinical presentation suggests a

possible vasospastic/vasoconstrictive component but where vasospasm/vasoconstriction has not been confirmed. Amlodipine may be used alone, as monotherapy, or in combination with other antianginal drugs in patients with angina that is refractory to nitrates and/or adequate doses of beta-blockers.

4.2 Posology and Method of Administration

For both hypertension and angina, the usual initial dose is 5 mg amlodipine once daily, which may be increased to a maximum dose of 10 mg depending on the individual patient's response.

For patients with coronary artery disease, the recommended dosage range is 5 mg to 10 mg once daily. In clinical studies, the majority of patients required 10 mg (see section 5.1 Pharmacodynamic Properties - Use in Patients with Coronary Artery Disease).

No dose adjustment of amlodipine is required upon concomitant administration of thiazidediuretics, beta-blockers, and ACE inhibitors.

Use in the Elderly

Normal dosage regimens are recommended. Amlodipine, used at similar doses in the elderly or younger patients, is equally well tolerated.

Use in Children

The recommended antihypertensive oral dose in pediatric patients aged 6 to 17 years is 2.5 mg to 5 mg once daily. Doses in excess of 5 mg daily have not been studied in pediatric patients (see section 5.1 Pharmacodynamic Properties and section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

The effect of amlodipine on blood pressure in patients younger than 6 years of age is not known.

Use in Patients with Impaired Hepatic Function

See section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use.

Use in Patients with Renal Failure

Amlodipine may be used at normal doses in patients with renal failure. Changes in amlodipine plasma concentrations are not correlated with the degree of renal impairment. Amlodipine is not dialyzable.

4.3 Contraindications

Amlodipine is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to dihydropyridines* or any of the inert ingredients.

* Amlodipine is a dihydropyridine calcium channel blocker.

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

Use in Patients with Heart Failure

In a long-term placebo-controlled study (PRAISE-2) of amlodipine in patients with New York Heart Association (NYHA) class III and IV heart failure of non-ischemic etiology, amlodipine was associated with increased reports of pulmonary edema despite no significant differences in the incidence of worsening heart failure compared to placebo (see section 5.1 Pharmacodynamic Properties).

Use in Patients with Impaired Hepatic Function

As with all calcium antagonists, amlodipine's half-life is prolonged in patients with impaired liver function and dosage recommendations have not been established in these patients. The drug should therefore be administered with caution in these patients.

4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

Amlodipine has been safely administered with thiazide diuretics, alpha-blockers, beta-blockers, ACE inhibitors, long-acting nitrates, sublingual nitroglycerine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, and oral hypoglycemic drugs.

In vitro data from studies with human plasma indicate that amlodipine has no effect on protein binding of the drugs tested (digoxin, phenytoin, warfarin, or indomethacin).

Simvastatin

Co-administration of multiple doses of 10 mg amlodipine with 80 mg simvastatin resulted in a 77% increase in exposure to simvastatin compared to simvastatin alone. Limit the dose of simvastatin in patients on amlodipine to 20 mg daily.

Grapefruit Juice

Co-administration of 240 mL grapefruit juice with a single oral dose of 10 mg amlodipine in 20 healthy volunteers had no significant effect on the pharmacokinetics of amlodipine. The study

did not allow examination of the effect of genetic polymorphism in CYP3A4, the primary enzyme responsible for metabolism of amlodipine; therefore, administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended as bioavailability may be increased in some patients, resulting in increased blood pressure lowering effects.

CYP3A4 Inhibitors

Co-administration of a 180 mg daily dose of diltiazem with 5 mg amlodipine in elderly hypertensive patients (69 to 87 years of age) resulted in a 57% increase in amlodipine systemic exposure. Co-administration of erythromycin in healthy volunteers (18 to 43 years of age) did not significantly change amlodipine systemic exposure (22% increase in area under the concentration versus time curve [AUC]). Although the clinical relevance of these findings is uncertain, pharmacokinetic variations may be more pronounced in the elderly.

Strong inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, itraconazole, ritonavir) may increase the plasma concentrations of amlodipine to a greater extent than diltiazem. Amlodipine should be used with caution when administered with CYP3A4 inhibitors.

Clarithromycin

Clarithromycin is an inhibitor of CYP3A4. There is an increased risk of hypotension in patients receiving clarithromycin with amlodipine. Close observation of patients is recommended when amlodipine is co-administered with clarithromycin.

CYP3A4 Inducers

There is no data available regarding the effect of CYP3A4 inducers on amlodipine. Concomitant use of CYP3A4 inducers (e.g., rifampicin, hypericum perforatum) may decrease the plasma concentrations of amlodipine. Amlodipine should be used with caution when administered with CYP3A4 inducers.

In the following studies, there were no significant changes in the pharmacokinetics of either amlodipine or another drug within the study, when co-administered.

Special Studies: Effect of Other Agents on Amlodipine

Cimetidine

Co-administration of amlodipine with cimetidine did not alter the pharmacokinetics of amlodipine.

Aluminum/Magnesium (Antacid)

Co-administration of aluminum/magnesium (antacid) with a single dose of amlodipine had no significant effect on the pharmacokinetics of amlodipine.

Sildenafil

A single 100 mg dose of sildenafil in subjects with essential hypertension had no effect on the pharmacokinetic parameters of amlodipine. When amlodipine and sildenafil were used in combination, each agent independently exerted its own blood pressure lowering effect.

Special Studies: Effect of Amlodipine on Other Agents

Atorvastatin

Co-administration of multiple 10 mg doses of amlodipine with 80 mg atorvastatin resulted in no significant change in the steady-state pharmacokinetic parameters of atorvastatin.

Digoxin

Co-administration of amlodipine with digoxin did not change serum digoxin levels or digoxin renal clearance in healthy volunteers.

Ethanol (Alcohol)

Single and multiple 10 mg doses of amlodipine had no significant effect on the pharmacokinetics of ethanol.

Warfarin

Co-administration of amlodipine with warfarin did not change the warfarin prothrombin response time.

Cyclosporin

No drug interaction studies have been conducted with cyclosporin and amlodipine in healthy volunteers or other populations, with the exception of renal transplant patients. Various studies in renal transplant patients report that co-administration of amlodipine with cyclosporin affects the trough concentrations of cyclosporin, from no change up to an average increase of 40%. Consideration should be given for monitoring cyclosporin levels in renal transplant patients on amlodipine.

Tacrolimus

There is a risk of increased tacrolimus blood levels when co-administered with amlodipine. In order to avoid toxicity of tacrolimus, administration of amlodipine in a patient treated with tacrolimus requires monitoring of tacrolimus blood levels and dose adjustment of tacrolimus when appropriate.

Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitors

Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) inhibitors such as sirolimus, temsirolimus, and everolimus are CYP3A substrates. Amlodipine is a weak CYP3A inhibitor. With concomitant use of mTOR inhibitors, amlodipine may increase exposure of mTOR inhibitors.

Drug/Laboratory Test Interactions

None known.

4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation

The safety of amlodipine in human pregnancy or lactation has not been established. Amlodipine does not demonstrate toxicity in animal reproductive studies other than delay in parturition and prolongation of labor in rats at a dose level 50 times the maximum recommended dose in humans. Accordingly, use in pregnancy is only recommended when there is no safer alternative and when the disease itself carries greater risk for the mother and fetus. There was no effect on the fertility of rats treated with amlodipine (see section 5.3 Preclinical Safety Data).

Experience in humans indicates that amlodipine is transferred into human breast milk. The median amlodipine concentration ratio of milk/plasma in 31 lactating women with pregnancy-induced hypertension was 0.85 following amlodipine administration at an initial dose of 5 mg once daily which was adjusted as needed (mean daily dose and body weight adjusted daily dose: 6 mg and 98.7 mcg/kg, respectively). The estimated daily dose of amlodipine in the infant via breast milk was 4.17 mcg/kg.

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Clinical experience with amlodipine indicates that it is unlikely to impair a patient's ability to drive or use machinery.

4.8 Undesirable Effects

Amlodipine is well tolerated. In placebo-controlled clinical trials involving patients with hypertension or angina, the most commonly observed side effects were:

MedDRA System Organ Class	Undesirable Effects
<i>Nervous System Disorders</i>	headaches, dizziness, somnolence
<i>Cardiac Disorders</i>	palpitations
<i>Vascular Disorders</i>	flushing
<i>Gastrointestinal Disorders</i>	abdominal pain, nausea
<i>General Disorders and Administration Site Conditions</i>	oedema, fatigue

In these clinical trials no pattern of clinically significant laboratory test abnormalities related to amlodipine has been observed.

Less commonly observed side effects in marketing experience include:

MedDRA System Organ Class	Undesirable Effects
<i>Blood and Lymphatic System Disorders</i>	leukopenia, thrombocytopenia
<i>Metabolism and Nutrition Disorders</i>	hyperglycaemia
<i>Psychiatric Disorders</i>	insomnia, mood altered
<i>Nervous System Disorders</i>	hypertonia, hypoaesthesia/paraesthesia, neuropathy peripheral, syncope, dysgeusia, tremor, extrapyramidal disorder
<i>Eye Disorders</i>	visual impairment
<i>Ear and Labyrinth Disorders</i>	tinnitus
<i>Vascular Disorders</i>	hypotension, vasculitis
<i>Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders</i>	cough, dyspnoea, rhinitis
<i>Gastrointestinal Disorders</i>	change in bowel habits, dry mouth, dyspepsia (including gastritis), gingival hyperplasia, pancreatitis, vomiting
<i>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</i>	alopecia, hyperhidrosis, purpura, skin discolouration, urticaria
<i>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</i>	arthralgia, back pain, muscle spasms, myalgia
<i>Renal and Urinary Disorders</i>	pollakiuria, micturition disorder, nocturia

MedDRA System Organ Class	Undesirable Effects
<i>Reproductive System and Breast Disorders</i>	gynaecomastia, erectile dysfunction
<i>General Disorders and Administration Site Conditions</i>	asthenia, malaise, pain
<i>Investigations</i>	weight increased/decreased

Rarely reported events were allergic reactions including pruritus, rash, angioedema, and erythema multiforme.

Hepatitis, jaundice and hepatic enzyme elevations have also been reported very infrequently (mostly consistent with cholestasis). Some cases severe enough to require hospitalization have been reported in association with use of amlodipine. In many instances, causal association is uncertain.

As with other calcium channel blockers the following adverse events have been rarely reported and cannot be distinguished from the natural history of the underlying disease: myocardial infarction, arrhythmia (including bradycardia, ventricular tachycardia and atrial fibrillation) and chest pain.

Pediatric Patients (aged 6 to 17 years)

Amlodipine is well tolerated in children. Adverse events were similar to those seen in adults. In a study of 268 children, the most frequently reported adverse events were:

MedDRA System Organ Class	Undesirable Effects
<i>Nervous System Disorders</i>	headaches, dizziness
<i>Vascular Disorders</i>	vasodilatation
<i>Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders</i>	epistaxis
<i>Gastrointestinal Disorders</i>	abdominal pain
<i>General Disorders and Administration Site Conditions</i>	asthenia

The majority of adverse events were mild or moderate. Severe adverse events (predominantly

headache) were experienced by 7.2% with amlodipine 2.5 mg, 4.5% with amlodipine 5 mg, and 4.6% with placebo. The most common cause of discontinuation from the study was uncontrolled hypertension. There were no discontinuations due to laboratory abnormalities. There was no significant change in heart rate.

4.9 Overdose

Available data suggest that gross overdose could result in excessive peripheral vasodilatation and possibly reflex tachycardia. Marked and probably prolonged systemic hypotension, up to and including shock with fatal outcome, have been reported.

Administration of activated charcoal to healthy volunteers immediately after or up to 2 hours after amlodipine 10 mg ingestion has been shown to significantly decrease amlodipine absorption. Gastric lavage may be worthwhile in some cases. Clinically significant hypotension due to amlodipine overdose calls for active cardiovascular support, including frequent monitoring of cardiac and respiratory function, elevation of extremities, and attention to circulating fluid volume and urine output. A vasoconstrictor may be helpful in restoring vascular tone and blood pressure, provided there is no contraindication to its use. Intravenous calcium gluconate may be beneficial in reversing the effects of calcium channel blockade. Since amlodipine is highly protein-bound, dialysis is not likely to be of benefit.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

Amlodipine is a calcium ion influx inhibitor (slow channel blocker or calcium ion antagonist) and inhibits the transmembrane influx of calcium ions into cardiac and vascular smooth muscle.

The mechanism of the antihypertensive action of amlodipine is due to a direct relaxant effect on vascular smooth muscle. The precise mechanism by which amlodipine relieves angina has not been fully determined, but amlodipine reduces total ischemic burden by the following two actions:

- 1) Amlodipine dilates peripheral arterioles and thus reduces the total peripheral resistance (afterload) against which the heart works. Since the heart rate remains stable, this unloading of the heart reduces myocardial energy consumption and oxygen requirements.
- 2) The mechanism of action of amlodipine also probably involves dilatation of the main coronary arteries and coronary arterioles, both in normal and ischemic regions. This dilatation increases

myocardial oxygen delivery in patients with coronary artery spasm (Prinzmetal's or variant angina) and blunts smoking-induced coronary vasoconstriction.

In patients with hypertension, once-daily dosing provides clinically significant reductions in blood pressure in both the supine and standing positions throughout the 24-hour interval. Due to the slow onset of action, acute hypotension is not a feature of amlodipine administration.

In patients with angina, once-daily administration of amlodipine increases total exercise time, time to angina onset, and time to 1 mm ST segment depression, and decreases both angina attack frequency and nitroglycerine tablet consumption.

Amlodipine has not been associated with any adverse metabolic effects or changes in plasma lipids and is suitable for use in patients with asthma, diabetes, and gout.

Use in Patients with Coronary Artery Disease

The effects of amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality, the progression of coronary atherosclerosis, and carotid atherosclerosis were studied in the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study followed 825 patients with angiographically defined CAD for 3 years. The population included patients with previous MI (45%), percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) at baseline (42%), or history of angina (69%). The severity of CAD ranged from 1- vessel disease (45%) to 3+ vessel disease (21%). Patients with uncontrolled hypertension (diastolic blood pressure [DBP] >95 mmHg) were excluded from the study. Major cardiovascular events were adjudicated by a blinded endpoint committee. Although there were no demonstrable effects on the rate of progression of coronary artery lesions, amlodipine arrested the progression of carotid intima-media thickening. A significant reduction (-31%) was observed in amlodipine-treated patients in the combined endpoint of cardiovascular death, MI, stroke, PTCA, coronary artery bypass graft (CABG), hospitalization for unstable angina, and worsening congestive heart failure (CHF). A significant reduction (-42%) in revascularization procedures (PTCA and CABG) was also seen in amlodipine-treated patients. Fewer hospitalizations (-33%) were seen for unstable angina in amlodipine-treated patients than in the placebo group.

The efficacy of amlodipine in preventing clinical events in patients with CAD has been evaluated in an independent, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of 1997 patients, Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis

(CAMELOT). Of these patients, 663 were treated with amlodipine 5 mg to 10 mg and 655 patients were treated with placebo, in addition to standard care of statins, beta-blockers, diuretics, and aspirin, for 2 years. The key efficacy results are presented in Table 1. The results indicate that amlodipine treatment was associated with fewer hospitalizations for angina and revascularization procedures in patients with CAD.

Table 1. Incidence of Significant Clinical Outcomes for CAMELOT

CAMELOT			
Clinical Outcomes N (%)	Amlodipine (n=663)	Placebo (n=655)	Risk Reduction (p value)
Composite CV Endpoint*	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
Hospitalization for Angina	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
Coronary Revascularization	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

* 1) Defined in CAMELOT as cardiovascular death, non-fatal MI, resuscitated cardiac arrest, coronary revascularization, hospitalization for angina pectoris, hospitalization for CHF, fatal or non-fatal stroke or transient ischemic attack (TIA), any diagnosis of peripheral vascular disease (PVD) in a subject not previously diagnosed as having PVD or any admission for a procedure for the treatment of PVD.

2) The composite cardiovascular (CV) endpoint was the primary efficacy endpoint in CAMELOT.

Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

A randomized, double-blind, morbidity-mortality study called the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) was performed to compare newer drug therapies: amlodipine 2.5 mg/day to 10 mg/day (calcium channel blocker) or lisinopril 10 mg/day to 40 mg/day (ACE inhibitor) as first-line therapies to that of the thiazide-diuretic chlorthalidone 12.5 mg/day to 25 mg/day in mild to moderate hypertension.

A total of 33,357 hypertensive patients aged 55 or older were randomized and followed up for a mean of 4.9 years. The patients had at least one additional CHD risk factor, including MI or stroke for >6 months or documentation of other atherosclerotic CVD (overall 51.5%), type 2 diabetes (36.1%), high-density lipoprotein-C (HDL-C) <35 mg/dL (11.6%), left ventricular hypertrophy diagnosed by electrocardiogram or echocardiography (20.9%), or current cigarette smoking

(21.9%).

The primary endpoint was a composite of fatal CHD or non-fatal MI. There was no significant difference in the primary endpoint between amlodipine-based therapy and chlorthalidone-based therapy: RR 0.98 95% CI [0.90-1.07], p=0.65. In addition, there was no significant difference in all-cause mortality between amlodipine-based therapy and chlorthalidone-based therapy: RR 0.96 95% CI [0.89-1.02], p=0.20.

Use in Patients with Heart Failure

Hemodynamic studies and exercise-based controlled clinical trials in NYHA Class II-IV heart failure patients have shown that amlodipine did not lead to clinical deterioration, as measured by exercise tolerance, left ventricular ejection fraction, and clinical symptomatology.

A placebo-controlled study (PRAISE) designed to evaluate patients in NYHA Class III-IV heart failure receiving digoxin, diuretics, and ACE inhibitors has shown that amlodipine did not lead to an increase in risk of mortality or combined mortality and morbidity in patients with heart failure.

In a follow-up, long-term, placebo-controlled study (PRAISE-2) of amlodipine in patients with NYHA class III and IV heart failure without clinical symptoms or objective findings suggestive of underlying ischemic disease, on stable doses of ACE inhibitors, digitalis, and diuretics, amlodipine had no effect on total or cardiovascular mortality. In this same population, amlodipine was associated with increased reports of pulmonary edema despite no significant difference in the incidence of worsening heart failure compared to placebo.

Use in Pediatric Patients (Aged 6 to 17 years)

The efficacy of amlodipine in hypertensive pediatric patients aged 6 to 17 years of age was demonstrated in one 8-week, double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal trial in 268 patients with hypertension. All patients were randomized to the 2.5 mg or 5 mg treatment arms and followed up for 4 weeks after which they were randomized to continue 2.5 mg or 5 mg amlodipine or placebo for an additional 4 weeks. Compared to baseline, once-daily treatment with amlodipine 5 mg resulted in statistically significant reductions in systolic and diastolic blood pressures. Placebo-adjusted mean reduction in seated systolic blood pressure was estimated to be 5.0 mmHg for the 5 mg dose of amlodipine and 3.3 mmHg for the 2.5 mg dose of amlodipine. Subgroup analyses indicated that younger pediatric patients aged 6 to 13 years had efficacy results comparable to those of the older pediatric patients aged 14 to 17 years.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Absorption

After oral administration of therapeutic doses, amlodipine is well absorbed with peak blood levels between 6 and 12 hours postdose. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64% and 80%. The volume of distribution is approximately 21 L/kg. Absorption of amlodipine is unaffected by consumption of food.

In vitro studies have shown that approximately 97.5% of circulating amlodipine is bound to plasma proteins.

Biotransformation/Elimination

The terminal plasma elimination half-life is about 35 to 50 hours and is consistent with once-daily dosing. Steady-state plasma levels are reached after 7 to 8 days of consecutive dosing. Amlodipine is extensively metabolized by the liver to inactive metabolites, with 10% of the parent compound and 60% of metabolites excreted in the urine.

Use in the Elderly

The time to reach peak plasma concentrations of amlodipine is similar in elderly and younger subjects. Amlodipine clearance tends to be decreased with resulting increases in AUC and elimination half-life in elderly patients. Increases in AUC and elimination half-life in patients with CHF were as expected for the patient age group studied.

Use in Pediatrics

In one clinical chronic exposure study, 73 hypertensive pediatric patients aged 12 months to less than or equal to 17 years received amlodipine at an average daily dose of 0.17 mg/kg. Clearance for subjects with median weight of 45 kg was 23.7 L/h and 17.6 L/h for males and females, respectively. This is in a similar range to the published estimates of 24.8 L/h in a 70 kg adult. The average estimate for volume of distribution for a 45 kg patient was 1130 L (25.11 L/kg). Maintenance of the blood pressure effect over the 24-hour dosing interval was observed with little difference in peak and trough variation effect. When compared to historical adult pharmacokinetics, the parameters observed in this study indicate that once-daily dosing is appropriate.

5.3 Preclinical Safety Data

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Rats and mice treated with amlodipine in the diet for 2 years, at concentrations calculated to provide daily dosage levels of 0.5, 1.25, and 2.5 mg/kg/day showed no evidence of carcinogenicity. The highest dose (for mice, similar to, and for rats twice* the maximum recommended clinical dose of 10 mg, on a mg/m² basis) was close to the maximum tolerated dose for mice but not for rats.

Mutagenicity studies revealed no drug-related effects at either the gene or chromosome levels.

There was no effect on the fertility of rats treated with amlodipine (males for 64 days and females for 14 days prior to mating) at doses up to 10 mg/kg/day (8 times* the maximum recommended human dose of 10 mg, on a mg/m² basis).

* Based on patient weight of 50 kg.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate anhydrous, sodium starch glycolate, magnesium stearate.

6.2 Incompatibilities

Not relevant.

6.3 Shelf Life

Please see details on carton.

6.4 Special Precautions for Storage

Store below 30°C.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Viatrix (Thailand) Limited

LPD Title: Amlodipine besylate

LPD rev no.: 15.4

LPD Date: February 28, 2022

Country: Thailand

Reference CDS ver: 11.0; date: March 10, 2017

Country: Thailand

นอร์วาสค์™ NORVASC™

1. ชื่อยา

นอร์วาสค์™ (NORVASC™)

2. สูตรยา

ตัวยาสําคัญ: amlodipine besylate (แอมโลดิพิน บีซิลเลท)

เม็ดยาประกอบด้วย amlodipine besylate ขนาดความแรงเทียบเท่ากับ amlodipine 5 มก. และ 10 มก.

3. ลักษณะยา

ยาเม็ด

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

โรคความดันโลหิตสูง

Amlodipine ใช้เป็นการรักษาขั้นแรก (first-line treatment) สำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูง และในผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้เพียงขนานเดียวในการควบคุมความดันโลหิต

ผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น (ที่ไม่ใช่ amlodipine) เพียงขนานเดียวแต่ยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดีพอ อาจได้รับประโยชน์จากการให้ amlodipine ร่วมด้วยโดยใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide, alpha-blockers, สารปิดกั้น beta-adrenoceptor หรือยาด้าน angiotensin-converting enzyme (ACE)

นอกจากนี้ amlodipine ยังมีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease, CHD) ซึ่งถึงแก่ชีวิตและกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (myocardial infarction, MI) ซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิตและลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)

โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary Artery Disease)

Amlodipine ใช้ในการลดความเสี่ยงของการทำ coronary revascularization และความจำเป็นในการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (CAD)

อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอเรื้อรังแบบคงที่ (Chronic Stable Angina)

Amlodipine ใช้เป็นการรักษาขั้นแรกในการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) ไม่ว่าจะเกิดจากการอุดตันที่คงที่ของหลอดเลือด (stable angina) และ/หรือจากหลอดเลือดบีบเกร็ง/การหดตัวของหลอดเลือดโคโรนารี (Prinzmetal's หรือ variant angina)

อาจใช้ amlodipine ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกซึ่งอาจเกิดจากหลอดเลือดบีบเกร็ง/หลอดเลือดหดตัว โดยที่ยังไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยยืนยันแน่นอน

อาจใช้ amlodipine ขนานเดียวเป็นการบำบัดเดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยารักษาอาการเจ็บหน้าอกชนิดอื่น สำหรับรักษาอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ (antiangina) ในผู้ป่วยซึ่งรักษาอาการดังกล่าวอยู่แล้วด้วย nitrates และ/หรือ beta-blockers ในขนาดยาที่เพียงพอแล้วแต่ไม่ได้ผลดี

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

สำหรับผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงและอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ ขนาดยาเริ่มต้นตามปกติของ amlodipine คือ 5 มก. วันละครั้ง ซึ่งอาจเพิ่มขึ้นจนถึงขนาดสูงสุดคือ 10 มก. ตามอาการตอบสนองของผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี คือ 5 มก. ถึง 10 มก. วันละครั้ง ผลการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ขนาดยา 10 มก. (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา amlodipine เมื่อใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide, beta-blockers และ ยาต้าน ACE ร่วมไปด้วย

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ผู้ป่วยสูงอายุทนยาได้ดีเท่าๆ กับผู้ป่วยอายุน้อยกว่าเมื่อให้ amlodipine ในขนาดเดียวกันดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ขนาดยาตามปกติ

การใช้ยาในเด็ก

ขนาดรับประทานที่แนะนำในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ถึง 17 ปี คือ 2.5 มก. ถึง 5 มก. วันละครั้ง ไม่มีการศึกษาขนาดยาเกินกว่า 5 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยเด็ก (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

ยังไม่ทราบผลของ amlodipine ต่อความดันโลหิตในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 6 ปี

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ดูหัวข้อ 4.4 – คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

การใช้ยาในผู้ป่วยไตล้มเหลว

การเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของ amlodipine ในพลาสมาไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยไตล้มเหลวอาจใช้ amlodipine ได้ในขนาดปกติ amlodipine ไม่ถูกกำจัดโดยการล้างไตผ่านไตเทียม (not dialyzable)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ amlodipine ในผู้ป่วยซึ่งเคยมีภาวะภูมิไวเกินต่อยาพวก dihydropyridines* หรือสารประกอบอื่นของเม็ดยา

* amlodipine จัดอยู่ใน dihydropyridine calcium channel blocker

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

การใช้ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว

ในการศึกษา amlodipine ระยะยาวแบบควบคุมโดยใช้ยาหลอก (PRAISE-2 study) ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลวระดับ New York Heart Association (NYHA) class III และ IV ซึ่งสาเหตุไม่ได้เกิดจากหัวใจขาดเลือดพบรายงานการเกิด pulmonary edema เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้ยา amlodipine ทั้งที่อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวที่เป็นมากขึ้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

การใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

เช่นเดียวกับยาด้าน calcium ทุกตัว ค่าครึ่งชีวิตของ amlodipine จะยาวนานออกไปในผู้ป่วยซึ่งตับทำหน้าที่บกพร่อง และยังไม่ได้กำหนดขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเหล่านี้ ดังนั้นจึงควรให้ยาด้วยความระมัดระวัง

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น

Amlodipine เป็นยาที่ให้ร่วมได้อย่างปลอดภัยกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide, alpha-blockers, beta-blockers ยาต้าน ACE, nitrates ที่ออกฤทธิ์ระยะยาว nitroglycerine ที่ใช้มัลติลิน ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ steroid ยาปฏิชีวนะและยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน

ข้อมูลจากการศึกษาด้วยพลาสมาของมนุษย์ในห้องปฏิบัติการระบุว่า amlodipine ไม่มีผลต่อการจับกับโปรตีนของยาที่นำมาทดสอบ (digoxin, phenytoin, warfarin หรือ indomethacin)

Simvastatin

การใช้ยา amlodipine 10 มก. ร่วมกับ simvastatin 80 มก. หลายครั้ง ส่งผลให้ระดับยา simvastatin ในร่างกายเพิ่มขึ้นร้อยละ 77 เมื่อเทียบกับการใช้ simvastatin เป็นยาเดี่ยว ดังนั้นจึงควรจำกัดขนาดยาของ simvastatin เป็น 20 มก. ต่อวันเมื่อต้องใช้ยา amlodipine ร่วมด้วย

น้ำผลไม้ Grapefruit

จากการศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี 20 รายพบว่า การดื่มน้ำผลไม้ grapefruit 240 มล. ร่วมกับการรับประทานยา amlodipine 10 มก. ครั้งเดียว ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้แสดงผลจากพันธุกรรมของ CYP3A4 polymorphism ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่เปลี่ยนแปลง amlodipine จึงไม่แนะนำให้รับประทานยา amlodipine ร่วมกับ grapefruit หรือน้ำผลไม้ grapefruit เนื่องจาก bioavailability อาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยบางราย ซึ่งมีผลต่อการเพิ่มผลการลดความดันโลหิต

ยากลุ่ม CYP3A4 Inhibitors

การใช้ยา amlodipine 5 มก. ร่วมกับ diltiazem 180 มก. ต่อวันในผู้ป่วยสูงอายุ (69 – 87 ปี) ที่มีความดันโลหิตสูง ส่งผลให้ระดับยา amlodipine ในร่างกายเพิ่มขึ้นร้อยละ 57

การใช้ยาร่วมกับ erythromycin ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี (18 – 43 ปี) ไม่ทำให้ระดับยา amlodipine ในร่างกายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นเทียบกับเวลา [AUC] เพิ่มขึ้นร้อยละ 22) แม้ว่าความสัมพันธ์ทางคลินิกของความเข้มข้นของยาที่เพิ่มขึ้นนี้ยังไม่ชัดเจน ซึ่งอาจทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลงอย่างมากในผู้สูงอายุ

ยาที่ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง (เช่น ketoconazole, itraconazole, ritonavir) อาจเพิ่มความเข้มข้นของยา amlodipine ในพลาสมามากกว่ายา diltiazem ควรใช้ยา amlodipine ด้วยความ

ระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม CYP3A4 inhibitors

Clarithromycin

clarithromycin เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ผู้ป่วยที่ได้รับ clarithromycin ร่วมกับ amlodipine มีความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตต่ำเพิ่มขึ้น จึงควรสังเกตอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เมื่อใช้ amlodipine ร่วมกับ clarithromycin

ยากลุ่ม CYP3A4 Inducers

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของยากลุ่ม CYP3A4 inducers ต่อยา amlodipine

การให้ร่วมกับยากลุ่ม CYP3A4 inducers (เช่น rifampicin, *hypericum perforatum*) อาจทำให้ระดับยา amlodipine ในพลาสมาลดลง ควรใช้ยา amlodipine ด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม CYP3A4 inducers

การศึกษาต่อไปนี้จะพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญของทั้ง amlodipine หรือยาที่นำมาทดสอบ ในกรณีที่ใช้ยาร่วมกัน

การศึกษาพิเศษ: ผลของสารอื่นต่อ Amlodipine

Cimetidine

การให้ยา cimetidine ร่วมกับ amlodipine ไม่ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของ amlodipine เปลี่ยนแปลง

Aluminium/magnesium (ยาลดกรด)

การให้ aluminium/magnesium (ยาลดกรด) ร่วมกับ amlodipine ครั้งเดียว ไม่พบว่ามีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ amlodipine

Sildenafil

การรับประทาน sildenafil ขนาด 100 มก. ครั้งเดียวในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ ไม่พบว่ามีผลต่อค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ amlodipine เมื่อใช้ amlodipine และ sildenafil ร่วมกัน ยาแต่ละตัวจะแสดงผลลดความดันโลหิตอันเนื่องจากฤทธิ์ของยาเองอย่างเป็นอิสระต่อกัน

การศึกษาพิเศษ: ผลของ Amlodipine ต่อยาอื่น

Atorvastatin

การรับประทานยา amlodipine ขนาด 10 มก. หลายครั้งอย่างต่อเนื่อง (multiple dose) ร่วมกับยา

atorvastatin ขนาด 80 มก. ไม่พบว่าทำให้ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ steady state ของ atorvastatin เปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญ

Digoxin

การให้ amlodipine ร่วมกับ digoxin ในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่ทำให้ระดับ digoxin ในซีรัมหรือการกำจัด digoxin ออกทางไตเปลี่ยนแปลงไป

Ethanol (Alcohol)

การรับประทานยา amlodipine ขนาด 10 มก. ครั้งเดียวหรือหลายครั้งต่อเนื่องกันไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของเอทานอล

Warfarin

การให้ amlodipine ร่วมกับ warfarin ไม่ทำให้ค่า prothrombin response time จากยา warfarin เปลี่ยนแปลงไป

Cyclosporin

ไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา cyclosporin และ amlodipine ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีหรือ ประชากรกลุ่มอื่น ยกเว้นผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไต การศึกษาในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตหลายชิ้นรายงานว่า การให้ amlodipine ร่วมกับ cyclosporin ส่งผลต่อความเข้มข้นต่ำสุด (trough concentration) ของ cyclosporin แตกต่างกันไป ตั้งแต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปจนถึงมีค่าเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 40% จึงควรให้ความสำคัญต่อการ ตรวจสอบติดตามระดับของ cyclosporin ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตที่ได้รับ amlodipine

Tacrolimus

มีความเสี่ยงที่ระดับ tacrolimus ในเลือดจะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ amlodipine จึงต้องติดตามระดับ tacrolimus ในเลือดและปรับขนาดของ tacrolimus ตามความเหมาะสมเมื่อให้ amlodipine ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tacrolimus เพื่อหลีกเลี่ยงความเป็นพิษของ tacrolimus

ยากลุ่ม Mechanistic Target of Rapamycin inhibitor

ยากลุ่ม Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) inhibitor เช่น sirolimus, temsirolimus และ everolimus เป็น ชับสเตรตของ CYP3A เนื่องจาก amlodipine เป็น CYP3A inhibitor ที่มีฤทธิ์อ่อน เมื่อใช้ ร่วมกับยากลุ่ม mTOR inhibitor ยา amlodipine อาจเพิ่มระดับยากลุ่ม mTOR inhibitor ในร่างกายสูงขึ้น

ผลต่อค่าต่าง ๆทางห้องปฏิบัติการ

ไม่เป็นที่ทราบ

4.6 การเจริญพันธุ์สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยของการใช้ amlodipine ในสตรีมีครรภ์และระหว่างให้นมบุตรในการศึกษา ผลต่อการสืบพันธุ์ของสัตว์โดยให้ยาในขนาดสูงกว่าขนาดแนะนำสูงสุดสำหรับมนุษย์ 50 เท่า พบว่า amlodipine ไม่เป็นพิษกับ rat นอกจากทำให้การออกลูกช้าเกินกำหนด และการคลอดยาวนานออกไป ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ระหว่างมีครรภ์เฉพาะเมื่อไม่มียาอื่นที่ปลอดภัยกว่าเท่านั้น และเมื่อสถานะของโรคเอง (หากไม่ใช้ยา) ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อแม่และทารกในครรภ์สูงกว่า

ไม่พบผลต่อการเจริญพันธุ์ใน rat ที่ได้รับยา amlodipine (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก)

จากประสบการณ์ในมนุษย์พบว่ายา amlodipine ผ่านสู่น้ำนมมนุษย์ได้ ค่ามัธยฐานของอัตราความเข้มข้นของ amlodipine ในน้ำนม/พลาสมาในสตรีที่อยู่ระหว่างให้นมบุตร 31 รายที่มีความดันโลหิตสูงเนื่องมาจากการตั้งครรภ์คือ 0.85 หลังจากที่ได้รับยา amlodipine ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่ 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง จากนั้นจึงปรับตามความเหมาะสม (ค่าเฉลี่ยของขนาดยาต่อวันและขนาดยาต่อวันที่ปรับตามน้ำหนักตัว: 6 มิลลิกรัม และ 98.7 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ) ขนาดยาต่อวันของ amlodipine โดยประมาณที่คาดว่าทารกจะได้รับผ่านน้ำนมแม่คือ 4.17 ไมโครกรัม/กิโลกรัม

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับรถหรือควบคุมเครื่องจักรกล

ประสบการณ์จากการใช้ amlodipine ทางคลินิกชี้ว่า amlodipine ไม่น่าจะทำให้ความสามารถของผู้ป่วยในการขับรถหรือควบคุมเครื่องจักรกลบกพร่องไป

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

ผู้ป่วยทยา amlodipine ได้ดี ในการศึกษาทดลองแบบควบคุมโดยใช้ยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงหรือมีอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่

ระบบอวัยวะของร่างกาย (แบ่งตามระบบ MedDRA)	ผลอันไม่พึงประสงค์
ความผิดปกติทางระบบประสาท	ปวดศีรษะ มีงง ง่วงนอน
ความผิดปกติทางหัวใจ	ใจสั่น
ความผิดปกติทางหลอดเลือด	หน้าแดง

ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้	ปวดท้อง คลื่นไส้
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่หย่า	บวม อ่อนล้า

ในการศึกษาทางคลินิกไม่พบรูปแบบของความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่มีนัยสำคัญทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับ amlodipine

ส่วนอาการข้างเคียงซึ่งพบได้ไม่บ่อย จากประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยาในท้องตลาดได้แก่:

ระบบอวัยวะของร่างกาย (แบ่งตามระบบ MedDRA)	ผลอันไม่พึงประสงค์
ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง	จำนวนเม็ดโลหิตขาวต่ำ (leukopenia) จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)
ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	ระดับน้ำตาลในเลือดสูง
ความผิดปกติทางจิต	นอนไม่หลับ อาการเปลี่ยนแปลง
ความผิดปกติทางระบบประสาท	กล้ามเนื้อมีความตึงตัวมากเกินไป (hypertonia) การรับความรู้สึกลดลง/ชา อาการชาปลายมือปลายเท้า (neuropathy peripheral) เป็นลมเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอ (syncope) การรับรสผิดปกติ มีการสั่นเทาของร่างกายหรือแขนขา (tremor) extrapyramidal disorder
ความผิดปกติทางตา	การมองเห็นบกพร่อง (visual impairment)
ความผิดปกติทางหูและหูชั้นใน	เสียงในหู (tinnitus)
ความผิดปกติทางหลอดเลือด	ความดันโลหิตต่ำ หลอดเลือดอักเสบ
ความผิดปกติทางระบบหายใจทางออกและช่องกลางอก	ไอ หายใจลำบาก เยื่อจมูกอักเสบ
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้	การขับถ่ายเปลี่ยนแปลง ปากแห้ง อาหารไม่ย่อย (รวมทั้งกระเพาะอาหารอักเสบ) เหงือกบวมเนื่องจากเนื้อเยื่อเหงือกมีจำนวนเพิ่มขึ้น (gingival hyperplasia) ตับอ่อนอักเสบ อาเจียน
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	ผมรั้งมาก เหงื่อออกมาก เลือดออกใต้ผิวหนัง สีผิวเปลี่ยนแปลง ลมพิษ
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและ	ปวดข้อ ปวดหลัง เป็นตะคริว ปวดกล้ามเนื้อ

กระตุกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	
ความผิดปกติทางไตและทางเดินปัสสาวะ	ถ่ายปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะผิดปกติ ปัสสาวะมากผิดปกติในเวลา กลางคืน
ความผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์และหน้าอก	ภาวะนมโตในเพศชาย (gynecomastia) หย่อนสมรรถภาพทางเพศ
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่หย่า	อ่อนเพลีย รู้สึกไม่สบายกาย (malaise) ปวด
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	น้ำหนักเพิ่ม/ลด

อาการข้างเคียงที่พบได้น้อยมาก ได้แก่ ปฏิกริยาการแพ้ รวมถึง อาการคันผื่นแดง angioedema และ erythema multiforme

เคยมีรายงาน ซึ่งพบได้ไม่บ่อยนักถึงตับอักเสบ อาการดีซ่าน (ตาเหลือง ตัวเหลือง) และระดับเอ็นไซม์ของตับเพิ่มขึ้น (ส่วนใหญ่สอดคล้องกับการมีท่อน้ำดีอุดตัน) มีรายงานผู้ป่วยบางรายที่สัมพันธ์กับการใช้ amlodipine ที่มีอาการรุนแรงมากจนต้องรับเข้ารักษาในโรงพยาบาล และหลายครั้งที่ไม่มีความชัดเจนว่า amlodipine เป็นสาเหตุของอาการเหล่านี้

เช่นเดียวกับยาต้าน calcium ตัวอื่นๆ มีผลอันไม่พึงประสงค์ซึ่งมีรายงานน้อยมากและไม่สามารถแยกออกจากการดำเนินโรคตามธรรมชาติของโรคเดิมที่มีอยู่ได้ ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด หัวใจเต้นผิดจังหวะ (รวมถึง bradycardia, ventricular tachycardia และ atrial fibrillation) และเจ็บหน้าอก

ผู้ป่วยเด็ก (อายุ 6 ถึง 17 ปี)

ผู้ป่วยเด็กทนาย amlodipine ได้ดีผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบจะเหมือนกับที่พบในผู้ใหญ่จากการศึกษาในเด็ก 268 ราย ผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่

ระบบอวัยวะของร่างกายแบบ MedDRA	ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา
ความผิดปกติทางระบบประสาท	ปวดศีรษะ มึนงง
ความผิดปกติทางหลอดเลือด	หลอดเลือดขยายตัว
ความผิดปกติทางระบบหายใจทรวงอกและช่องกลางอก	เลือดกำเดาไหล
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้	ปวดท้อง
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่หย่า	อ่อนเพลีย

ส่วนมากที่พบจะเป็นผลอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงน้อยถึงปานกลางผลอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงมาก (ส่วนใหญ่คือปวดศีรษะ) พบ 7.2% จาก amlodipine 2.5 มก. 4.5% จาก amlodipine 5 มก. และ 4.6% จากยาหลอกสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการหยุดยาในการศึกษานี้คือ ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ ไม่มีการหยุดยาเนื่องจากผลผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในอัตราการเต้นของหัวใจ อย่างมีนัยสำคัญ

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

จากข้อมูลเท่าที่มีชี้แนะว่าการได้รับยาเกินขนาดจำนวนมาก สามารถมีผลทำให้หลอดเลือดส่วนปลาย ขยายตัวมากเกินไป และมีโอกาสทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็วตามมา มีรายงานพบการเกิดความดันโลหิตต่ำ อย่างมาก และเป็นอยู่นานจนกระทั่งเกิดภาวะช็อคตามมาซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต

พบว่า การให้ activated charcoal แก่อาสาสมัครสุขภาพดี หลังจากรับประทาน amlodipine ขนาด 10 มก. ในทันทีหรือภายใน 2 ชั่วโมง จะทำให้ลดการดูดซึมยา amlodipine ได้อย่างมีนัยสำคัญ การรักษาเมื่อได้รับยาเกินขนาดในบางราย โดยวิธีการล้างกระเพาะอาหารอาจใช้ได้ผลดี เมื่อพบว่าความดันโลหิตลดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกจากการได้รับยา amlodipine มากเกินขนาด จำเป็นที่จะต้องให้การดูแลระบบหัวใจหลอดเลือดอย่างรวดเร็ว ซึ่งรวมทั้งการตรวจระวังและติดตามการทำงานของหัวใจและระบบหายใจบ่อยๆ การยกแขนขาให้สูง และการให้ความเอาใจใส่ต่อปริมาตรของเหลวที่ไหลเวียนในร่างกายและปริมาณปัสสาวะที่ขับออก ยาที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวอาจช่วยได้ในการทำให้สภาพ (tone) ของหลอดเลือดและความดันโลหิตคืนสู่สภาพปกติแต่ต้องไม่มีข้อห้ามใช้สำหรับยาดังกล่าว การให้ calcium gluconate ทางหลอดเลือดดำอาจมีประโยชน์ในการแก้ฤทธิ์ของยากลุ่ม calcium channel blocker เนื่องจาก amlodipine จับกับโปรตีนได้สูง การล้างไตไม่น่าเป็นประโยชน์

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Amlodipine ออกฤทธิ์เป็น calcium ion influx inhibitor (slow channel blocker หรือ calcium ion antagonist) และยับยั้งการส่งผ่านประจุ calcium ผ่านผนังเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด

กลไกการออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตของ amlodipine เกิดจากฤทธิ์ในการผ่อนคลายกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดยตรงยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดของ amlodipine ที่บรรเทาอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไป

เสี่ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ แต่ amlodipine ลดภาวะการขาดเลือดที่หัวใจทั้งที่มีและไม่มีอาการ (total ischemic burden) โดยการออกฤทธิ์ผ่าน 2 กลไก ดังต่อไปนี้

- 1) amlodipine ขยายหลอดเลือดแดงส่วนปลาย ดังนั้นจึงช่วยลดแรงต้านการไหลของหลอดเลือดส่วนปลายโดยรวม (afterload) ซึ่งหัวใจต้องทำงานต่อต้าน เนื่องจากอัตราการเต้นของหัวใจคงที่ การลดการทำงานของหัวใจจึงช่วยลดพลังงานที่กล้ามเนื้อหัวใจต้องใช้และจำนวนออกซิเจนที่ต้องการลง
- 2) กลไกการออกฤทธิ์ของ amlodipine อาจเกี่ยวกับการที่หลอดเลือดโคโรนารีใหญ่และหลอดเลือดแดงเล็กที่แยกไปจากหลอดเลือดโคโรนารีขยายตัว ทั้งในบริเวณที่ปกติและบริเวณที่ขาดเลือด การขยายตัวนี้ทำให้มีออกซิเจนส่งไปถึงกล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น ในผู้ป่วยที่มีอาการบีบเกร็งของหลอดเลือดโคโรนารี (Prinzmetal's or variant angina) และลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงโคโรนารีจากการโน้มหน้าโดยการสูบบุหรี่

ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ขนาดยาที่ให้วันละครั้งเดียวมีผลทำให้ความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกตลอดระยะเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อวัดทั้งในท่านอนและทำยืน เนื่องจากยา amlodipine ออกฤทธิ์ช้า ความดันโลหิตต่ำที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันจึงไม่ใช่ลักษณะที่พบในการบริหารยา amlodipine

ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอมีรายงานว่า การให้ amlodipine วันละครั้งเดียวสามารถเพิ่มระยะเวลาในการออกกำลังกาย time to angina onset, time to 1 mm ST segment depression และลดความถี่ของทั้งการเกิด angina attack และปริมาณการใช้ยาเม็ดไนโตรกลีเซอริน

amlodipine ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องทำให้เกิดผลทางเมตาบอลิกที่ไม่พึงประสงค์ หรือเปลี่ยนระดับไขมันในพลาสมา และเป็นยาที่เหมาะสมในการใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืด เบาหวาน และโรคเก๊าท์ ร่วมด้วย

การใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary Artery Disease, CAD)

Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT)

เป็นการศึกษาผลของ amlodipine ต่อ “อัตราการสูญเสียชีวิต” และ “อัตราการเจ็บป่วย” เนื่องจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular morbidity and mortality) และศึกษาการดำเนินไปของโรค coronary atherosclerosis และ carotid atherosclerosis การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มปิดฉลาก ทั้ง 2 ทาง ทำในหลายสถาบันโดยมี placebo เป็นตัวควบคุม โดยติดตามผู้ป่วย CAD ซึ่งนิยามตามผลของ angiogram จำนวน 825 ราย เป็นเวลา 3 ปี ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาได้แก่ผู้ที่มีประวัติ MI มาก่อน

(45%) percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) at baseline (42%) หรือ มีประวัติเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ (69%) ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงเลี้ยงหัวใจถูกจัดระดับตั้งแต่ผิดปกติเพียง 1 เส้น (มีจำนวน 45%) จนถึงผิดปกติมากกว่า 3 เส้น (21% ของผู้ป่วย) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ควบคุมความดันโลหิตสูงไม่ได้ (ความดันโลหิตค่าล่าง [diastolic blood pressure; DBP] > 95 mmHg) ถูกคัดออกจากการศึกษามีคณะกรรมการที่ไม่ทราบตัววัดที่ใช้ประเมิน (endpoint) เป็นผู้พิจารณาตัดสินเหตุการณ์สำคัญของหัวใจและหลอดเลือดจากการศึกษา ถึงแม้จะไม่พบว่า amlodipine มีผลต่อการดำเนินไปของโรคในหลอดเลือดแดงโคโรนารีแต่ amlodipine สามารถยับยั้งไม่ให้หลอดเลือด carotid ชั้น intima-media มีการหนาตัวเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine พบว่า ตัววัดผลที่ใช้ประเมินรวม (combined endpoint) ของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (MI) โรคหลอดเลือดสมอง PTCA, coronary artery bypass graft (CABG) การต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิด unstable angina และภาวะหัวใจล้มเหลวที่เลวลงลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (-31%) การทำ revascularization (PTCA และ CABG) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (-42%) ในผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine การต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจาก unstable angina ในผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine มีจำนวนน้อยกว่า (-33%) เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo

มีการประเมินประสิทธิผลของ amlodipine ในการป้องกันเหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ทางคลินิกในผู้ป่วย CAD ในการศึกษา Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) ซึ่งเป็นการศึกษาอิสระ แบบสุ่มตัวอย่าง ควบคุมด้วยยาหลอก ปกปิดฉลากทั้งสองทาง ในหลายสถาบัน ในผู้ป่วย 1997 ราย ผู้ป่วย 663 รายจากผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยา amlodipine ขนาด 5 มก. ถึง 10 มก. และผู้ป่วย 655 รายได้รับยาหลอกเพิ่มเติมนอกเหนือจากการรักษาแบบมาตรฐานด้วย statins, beta-blockers, diuretics และ aspirin เป็นเวลา 2 ปี ได้แสดงผลของประสิทธิผลที่สำคัญในตาราง 1 ซึ่งบ่งชี้ว่าการรักษาด้วย amlodipine มีความสัมพันธ์กับการลดลงของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอและการทำ revascularization procedures ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี

ตาราง 1. อุบัติการณ์ของผลลัพธ์ทางคลินิกที่มีนัยสำคัญในการศึกษา CAMELOT

CAMELOT			
ผลลัพธ์ทางคลินิก N (%)	Amlodipine (n=663)	ยาหลอก (n=655)	ความเสี่ยงลดลง (p-value)
ตัววัดที่ใช้ประเมินโดยรวมของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (Composite CV Endpoint*)	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)

เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากการเจ็บหน้าอกซึ่งเกิดจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
การทำ coronary revascularization	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

- * 1) นิยามไว้ใน CAMELOT ว่าคือ การตายเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต resuscitated cardiac arrest การทำ coronary revascularization การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจาก CHF การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือดสมองที่ถึงแก่ชีวิตหรือไม่ถึงแก่ชีวิต หรือโรคเส้นเลือดในสมองตีบชั่วคราว (Transient Ischemic Attack, TIA) การวินิจฉัยใดๆ ของโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (Peripheral Vascular Disease, PVD) ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่ามี PVD หรือการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อรักษาโรค PVD ด้วยการผ่าตัด
- 2) composite cardiovascular (CV) endpoint เป็นตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมายประสิทธิผลของการศึกษา CAMELOT

การศึกษาการรักษาเพื่อป้องกันภาวะที่หัวใจไม่ทำงานอย่างกะทันหัน (Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT))

การศึกษาระยะการสูญเสียชีวิตและอัตราการเจ็บป่วยแบบสุ่มปิดฉลากทั้ง 2 ทางที่เรียกว่า การศึกษาการรักษาโรคความดันโลหิตสูงและลดระดับไขมันในเลือดเพื่อป้องกันภาวะที่หัวใจไม่ทำงานได้อย่างกะทันหัน (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) โดยเปรียบเทียบการรักษาในการใช้ยาเป็นลำดับแรก (first-line therapies) ในกลุ่มใหม่ ได้แก่ amlodipine 2.5 มก./วัน ถึง 10 มก./วัน (calcium channel blocker) หรือ lisinopril 10 มก./วัน ถึง 40 มก./วัน (ยาต้าน ACE) กับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ได้แก่ chlorthalidone 12.5 มก./วัน ถึง 25 มก./วัน ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงอย่างอ่อนถึงปานกลาง

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทั้งหมด 33,357 ราย ที่มีอายุ 55 ปีหรือมากกว่า ได้รับการสุ่มเลือกและติดตามเป็นเวลาเฉลี่ย 4.9 ปีผู้ป่วยเหล่านี้ต้องมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ (CHD) ชนิดอื่นร่วมด้วยอย่างน้อยหนึ่งปัจจัย ซึ่งได้แก่มี MI หรือมีโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นเวลามากกว่า 6 เดือน หรือมีหลักฐานของโรคหัวใจและหลอดเลือดจากหลอดเลือดแข็ง (atherosclerotic) อื่นๆ (รวมทั้งหมด 51.5%) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (36.1%) high-density lipoprotein-C (HDL-C) น้อยกว่า 35 มก./ดล. (11.6%) หัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy) ซึ่งวินิจฉัยโดยการตรวจคลื่นหัวใจ (electrocardiogram) หรือ echocardiography (20.9%) หรือกำลังสูบบุหรี่อยู่ (21.9%)

ตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย (primary endpoint) ประกอบด้วย การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ

หรือการเกิด MI โดยไม่เสียชีวิตพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมายระหว่างการรักษาด้วย amlodipine และ การรักษาด้วย chlorthalidone: RR 0.9895% CI [0.90-1.07] p=0.65 นอกจากนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมดระหว่างการรักษาด้วย amlodipine และการรักษาด้วย chlorthalidone: RR 0.9695% CI [0.89-1.02] p=0.20

การใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลว

การศึกษาเกี่ยวกับการไหลเวียนของโลหิตและการศึกษาแบบควบคุมโดยดูการออกกำลังกายในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลว (NYHA class II-IV) พบว่า amlodipine ไม่ทำให้อาการทางคลินิกเลวลง โดยอาศัยการวัดจาก exercise tolerance, left ventricular ejection fraction และอาการที่แสดงทางคลินิกประกอบ

ในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก (PRAISE study) เพื่อประเมินผลของ amlodipine ในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวระดับ NYHA class III-IV โดยผู้ป่วยได้รับยา digoxin ยาขับปัสสาวะ และยาด้าน ACE ร่วมด้วย พบว่า amlodipine ไม่ไปเพิ่ม “ความเสี่ยงต่อการสูญเสียชีวิต” หรือ “ความเสี่ยงร่วมของการสูญเสียชีวิตและความเจ็บป่วย” ในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวเหล่านี้

การศึกษาติดตามการใช้ยา amlodipine ในผู้ป่วยระยะยาวโดยมี placebo เป็นตัวควบคุม (PRAISE -2) ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลวระดับ NYHA class III และ IV โดยไม่มีอาการทางคลินิกหรือหลักฐานที่บ่งชี้ว่ามีโรคหัวใจขาดเลือดอยู่แต่เดิมผู้ป่วยได้รับยาด้าน ACE, digoxin และยาขับปัสสาวะในขนาดคงที่พบว่า amlodipine ไม่มีผลต่ออัตราการตายรวมหรืออัตราการตายเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันที่ได้รับยา amlodipine มีรายงานการเกิดน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) เพิ่มขึ้นทั้งๆ ที่อุบัติการณ์หัวใจล้มเหลวที่เลวลงกว่าเดิมเมื่อเทียบกับ placebo ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 6 ถึง 17 ปี)

มีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยา amlodipine ในผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ถึง 17 ปีที่มีความดันโลหิตสูง โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและปกปิดฉลากทั้งสองทาง โดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุมระยะเวลา 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยเด็กที่มีความดันโลหิตสูง 268 รายผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการสุ่มตัวอย่างให้ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine 2.5 มก. หนึ่งกลุ่ม หรือ 5 มก. อีกหนึ่งกลุ่ม เป็นเวลา 4 สัปดาห์และหลังจากนั้นได้รับการสุ่มตัวอย่างให้ได้รับยา amlodipine 2.5 มก. หรือ 5 มก. ต่อไปหรือได้ยาหลอกอีก 4 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าความดันโลหิตพื้นฐานแล้ว การรักษาด้วย amlodipine 5 มก. วันละครั้ง มีผลลดความดันโลหิตค่าบน (systolic) และค่าล่าง (diastolic) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อมีการหักผลจากยาหลอกออกไป (placebo-adjusted) ประมาณว่าความดันโลหิตค่าบนวัดในท่านั่งลดลงโดยเฉลี่ย 5.0 มม.ปรอท สำหรับ amlodipine ขนาด 5 มก. และ 3.3 มม.ปรอท สำหรับ amlodipine ขนาด 2.5 มก.

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยบ่งชี้ว่าประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อย คืออายุระหว่าง 6 ถึง 13 ปี ได้ผลเท่ากับผู้ป่วยเด็กที่มีอายุมากกว่า คืออายุระหว่าง 14 ถึง 17 ปี

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

Amlodipine ถูกดูดซึมได้ดีหลังจากรับประทานในขนาดที่ใช้รักษา โดยระดับยาขึ้นถึงสูงสุดระหว่าง 6 ถึง 12 ชั่วโมงหลังจากให้ยา ค่า absolute bioavailability ประมาณกันว่าอยู่ระหว่าง 64% ถึง 80% มีปริมาตรการกระจายตัวประมาณ 21 ลิตร/กก. อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา amlodipine

การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่าประมาณ 97.5% ของ amlodipine ที่ไหลเวียนในกระแสโลหิตจับกับโปรตีนในพลาสมา

การเปลี่ยนแปลงตัวยาในร่างกาย/การกำจัดยาออกจากร่างกาย

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกจากร่างกายยาวนานประมาณ 35 ถึง 50 ชั่วโมง และสอดคล้องกับการให้วันละครึ่งเดียว ยาจะขึ้นถึงระดับคงที่ (steady state) ในพลาสมาภายหลังการให้ยาดังกล่าวติดต่อกัน 7 ถึง 8 วัน amlodipine ส่วนใหญ่ถูกทำลายที่ตับเป็นเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์โดย 10% อยู่ในรูปเดิม และ 60% ของเมตาบอไลต์ถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ

การใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ

เวลาที่ใช้ในการขึ้นสู่ระดับสูงสุดของ amlodipine ในพลาสมาคล้ายคลึงกันระหว่างผู้สูงอายุและหนุ่มสาว การกำจัด amlodipine ในผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มจะลดลงมีผลให้ค่าพื้นที่ใต้กราฟและค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาเพิ่มขึ้นซึ่งการเพิ่มขึ้นของพื้นที่ใต้กราฟและค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (CHF) เป็นไปตามที่คาดไว้สำหรับกลุ่มวัยของผู้ป่วยที่ศึกษา

การใช้ในเด็ก

การศึกษาทางคลินิกแบบระยะยาวในผู้ป่วยเด็กอายุ 12 เดือนถึงน้อยกว่าหรือเท่ากับ 17 ปี ที่มีความดันโลหิตสูง 73 ราย โดยได้รับยา amlodipine เฉลี่ยต่อวันเท่ากับ 0.17 มก./กก. พบว่าการกำจัดยาในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 45 กก. ค่ามัธยฐาน (median) คือ 23.7 ลิตร/ชั่วโมง และ 17.6 ลิตร/ชั่วโมง ในชายและหญิงตามลำดับซึ่งอยู่ในช่วงเดียวกันกับค่าโดยประมาณที่เคยตีพิมพ์คือ 24.8 ลิตร/ชั่วโมงในผู้ใหญ่ น้ำหนัก 70 กก. ค่าเฉลี่ยโดยประมาณของปริมาตรการกระจายยาในผู้ป่วย 45 กก. คือ 1130 ลิตร (25.11 ลิตร/กก) พบว่ามีการคงการควบคุมความดันโลหิตตลอดช่วง 24 ชั่วโมงระหว่างมื้อยาโดยมีความแตกต่างเล็กน้อยระหว่างค่าความดันโลหิตขณะระดับยาสูงสุด (peak) และขณะระดับยาลดต่ำสุด (trough) ตลอดช่วงการให้ยา

24 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับผลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ใหญ่ที่ผ่านมา ค่าบ่งชี้ในการศึกษานี้แสดงว่าการให้ยารุ่นละครั้งเป็นการให้ที่เหมาะสม

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก

การก่อกวน การกลายพันธุ์ การสืบพันธุ์บกพร่อง

จากการทดลองในหนู (mice และ rat) ที่ได้รับยา amlodipine ผสมในอาหาร เป็นเวลา 2 ปี โดยระดับความเข้มข้นของยาที่ได้รับต่อวัน คิดเป็น 0.5, 1.25 และ 2.5 มก./กก./วัน ไม่พบผลที่ก่อให้เกิดมะเร็งขนาดยาสูงสุดใกล้เคียงกับขนาดยาสูงสุดที่ mice ทนได้ แต่ไม่ได้สำหรับ rats (ขนาดยาสูงสุดสำหรับ mice จะใกล้เคียงกับขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ทางคลินิก (10 มก.) เมื่อคิดเป็น มก./ตารางเมตร ในขณะที่ rats จะเท่ากับ 2 เท่าของขนาดยาสูงสุดทางคลินิก)

จากการศึกษาถึงผลต่อการกลายพันธุ์ แสดงให้เห็นว่ายามีผลต่อการกลายพันธุ์ระดับยีนส์หรือโครโมโซม

ไม่พบผลต่อการเจริญพันธุ์ใน rats ที่ได้รับยา amlodipine (ก่อนผสมพันธุ์เป็นเวลา 64 วันในหนูตัวผู้ และเป็นเวลา 14 วันในหนูตัวเมีย) เมื่อให้ขนาดยาสูงถึง 10 มก./กก./วัน (8 เท่า* ของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในทางคลินิกคือ 10 มก. เมื่อคิดเป็น มก./ตารางเมตร

* คิดต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย 50 กก.

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายชื่อสารประกอบในตำรับยา (Excipients)

Microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate anhydrous, sodium starch glycolate, magnesium stearate.

6.2 ความไม่เข้ากันกับยาตัวอื่น (Incompatibilities)

ไม่เข้าประเด็น

6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

6.4 การเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

LPD Title: Amlodipine Besylate

LPD rev no.: 15.4

LPD Date: February 28, 2022

Country: Thailand

Reference CDS ver: 11.0; date: March 10, 2017

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร บริษัท เวียร์ทริส (ประเทศไทย) จำกัด

LPD Revision No.: 15.4

LPD Date: February 28, 2022

Country: Thailand