



นอร์มีเทค™

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

1.1 ชื่อยา

นอร์มีเทค™

1.2 ความแรง

5 มก./20 มก.

5 มก./40 มก.

10 มก./40 มก.

1.3 รูปแบบของยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

2.1 คุณสมบัติตัวยาสำคัญ

Amlodipine (ในรูป amlodipine besylate) และ Olmesartan medoxomil

2.2 ปริมาณตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม นอร์มีเทค 5 มก./20 มก.: แต่ละเม็ดประกอบด้วย amlodipine 5 มก. (ในรูป amlodipine besylate) และ olmesartan medoxomil 20 มก.

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม นอร์มีเทค 5 มก./40 มก.: แต่ละเม็ดประกอบด้วย amlodipine 5 มก. (ในรูป amlodipine besylate) และ olmesartan medoxomil 40 มก.

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม นอร์มีเทค 10 มก./40 มก.: แต่ละเม็ดประกอบด้วย amlodipine 10 มก. (ในรูป amlodipine besylate) และ olmesartan medoxomil 40 มก.

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม นอร์มีเทค 5 มก./20 มก.: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีขาว รูปกลม ด้านหนึ่งมีอักษรและตัวเลข “C73”

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม นอร์มีเทค 5 มก./40 มก.: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีครีม รูปกลม ด้านหนึ่งมีอักษรและตัวเลข “C75”

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม นอร์มีเทค 10 มก./40 มก.: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีน้ำตาลแดง รูปกลม ด้านหนึ่งมีอักษรและตัวเลข “C77”

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

ใช้รักษาความดันโลหิตสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ (essential hypertension)

ยานอร์มีเทค มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้อย่างเพียงพอด้วยการใช้ยา olmesartan medoxomil หรือ amlodipine เพื่อการรักษาเพียงตัวเดียว (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.1)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ผู้ใหญ่

ขนาดยานอร์มีเทคที่แนะนำคือ วันละ 1 เม็ด

อาจใช้ยานอร์มีเทค 5 มก./20 มก. ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้อย่างเพียงพอด้วยการใช้ยา amlodipine 5 มก. หรือ olmesartan medoxomil 20 มก. เพียงตัวเดียว

อาจใช้ยานอร์มีเทค 5 มก./40 มก. ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้อย่างเพียงพอด้วยการใช้ยานอร์มีเทค 5 มก./20 มก.

อาจใช้ยานอร์มีเทค 10 มก./40 มก. ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้อย่างเพียงพอด้วยการใช้ยานอร์มีเทค 5 มก./40 มก.

แนะนำให้ปรับขนาดยาแต่ละส่วนของตัวยาเป็นขั้น ๆ ก่อนจะเปลี่ยนเป็นยาผสม อาจพิจารณาเปลี่ยนจากการรักษาด้วยยาเพียงตัวเดียวเป็นยาผสมโดยตรงเมื่อผลทางคลินิกเหมาะสม

ผู้ป่วยที่ได้รับยา olmesartan medoxomil และ amlodipine ที่แยกเม็ด อาจเปลี่ยนมาใช้ยาเม็ด นอร์มีเทคที่ประกอบด้วยขนาดยาที่เท่ากัน เพื่อความสะดวก

รับประทานยานอร์มีเทค พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

ผู้สูงอายุ (อายุ 65 ปีหรือสูงกว่า)

โดยทั่วไป ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ 5.2) ควรตรวจระวังและติดตามความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด หากมีการปรับขนาดยาขึ้นถึงขนาดยา olmesartan medoxomil สูงสุด 40 มก. ต่อวัน

ภาวะไตบกพร่อง

ขนาดยาสูงสุดของ olmesartan medoxomil ที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง (creatinine clearance 20 - 60 มล./นาที) คือ 20 มก. วันละครั้ง เนื่องจากประสบการณ์ในการให้ขนาดยาที่สูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีจำกัด ไม่แนะนำให้ใช้ยานอร์มีเทคในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 20 มล./นาที) เนื่องจากประสบการณ์การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีจำกัด (ดูหัวข้อ 4.4 และ 5.2)

แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามระดับโปแตสเซียมและ creatinine ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับปานกลาง

ภาวะตับบกพร่อง

ควรใช้ยานอร์มีเทคอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง (ดูหัวข้อ 4.4 และ 5.2)

ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องระดับปานกลาง แนะนำให้ใช้ขนาดยา olmesartan medoxomil เริ่มต้น 10 มก. ต่อวัน และขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 20 มก. ต่อวัน แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามความดันโลหิตและการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องซึ่งได้รับยาขับปัสสาวะ และ/หรือ ยาลดความดันโลหิตสูงอื่นอยู่แล้ว ไม่มีประสบการณ์การใช้ยา olmesartan medoxomil ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง

เช่นเดียวกับยากลุ่ม calcium antagonists ค่าครึ่งชีวิตของ amlodipine จะยาวนานออกไปในผู้ป่วยซึ่งตับทำหน้าที่บกพร่อง และยังไม่ได้กำหนดขนาดยาที่แนะนำ ดังนั้น จึงควรใช้ยานอร์มีเทค อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้

กลุ่มประชากรเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของยานอร์มีเทคในเด็กและวัยรุ่นที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

วิธีการให้ยา

ควรกลืนเม็ดยาพร้อมกับของเหลวปริมาณที่เพียงพอ (เช่น น้ำหนึ่งแก้ว) ไม่ควรเคี้ยวเม็ดยา และควรรับประทานยาเวลาเดียวกันทุกวัน

4.3 ข้อห้ามใช้

ภาวะภูมิไวเกินต่อตัวยาสำคัญ อนุพันธ์ของ dihydropyridine หรือสารประกอบอื่น ๆ (ดูหัวข้อ 6.1)

ผู้ป่วยที่เกิดตั้งครรภ์ เมื่อทราบที่ตั้งครรภ์ ควรหยุดใช้ยานอร์มีเทคโดยเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ (ดูหัวข้อ 4.4 และ 4.6)

ภาวะตับทำงานบกพร่องระดับรุนแรงและภาวะอุดตันของท่อน้ำดี (ดูหัวข้อ 5.2)

เนื่องจากส่วนของตัวยา amlodipine ห้ามใช้ยานอร์มีเทคในผู้ป่วยที่มี:

- ความดันโลหิตต่ำอย่างรุนแรง
- Shock (รวมทั้ง cardiogenic shock)
- การอุดตันท่อน้ำเหลืองของหัวใจห้องล่างซ้าย (เช่น การตีบของหลอดเลือด aorta ระดับสูง)
- ภาวะหัวใจล้มเหลวแบบไม่คงที่จากการไหลเวียนของเลือด (haemodynamically unstable heart failure) หลังจากกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันเนื่องจากขาดเลือด

ห้ามใช้ aliskiren ร่วมกับ Normetec ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (ดูหัวข้อ 4.5)

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา

ผู้ป่วยที่มีปริมาตรเลือดน้อยหรือมีภาวะขาดโซเดียม:

อาจจะเกิดอาการของความดันโลหิตต่ำภายหลังการได้รับยาครั้งแรกในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสารน้ำและ/หรือขาดโซเดียมจากการได้รับการรักษาโดยการทำให้มีการขับปัสสาวะเป็นอย่างมาก การจำกัดเกลือในอาหาร

ท้องเสียหรืออาเจียน แนะนำให้แก้ไขภาวะนี้ก่อนให้ยานอร์มีเทค หรือให้การดูแลทางการแพทย์อย่างใกล้ชิดเมื่อเริ่มการรักษา

ภาวะอื่น ๆ ที่การกระตุ้นต่อระบบ renin-angiotensin-aldosterone:

ในผู้ป่วยที่ภาวะความตึงตัวของหลอดเลือดและการทำงานของไตส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับภาวะการทำงานของระบบ renin-angiotensin-aldosterone (เช่นผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรง หรือมีโรคไตอยู่เดิม รวมถึงหลอดเลือดแดงที่ไต (renal artery) ตีบ) การรักษาโดยใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์อื่นที่มีผลต่อระบบ renin-angiotensin-aldosterone เช่นยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists สัมพันธ์กับการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำอย่างเฉียบพลัน เลือดเป็นพิษเนื่องจากมียูเรีย (azotaemia) บัสสาวะน้อย หรือภาวะไตล้มเหลวอย่างเฉียบพลันซึ่งเกิดขึ้นได้น้อย

ภาวะความดันโลหิตสูงอันเนื่องมาจากหลอดเลือดที่ไตผิดปกติ:

ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงที่ไตตีบทั้ง 2 ข้าง หรือในรายที่มีไตทำงานเพียงข้างเดียวและมีหลอดเลือดแดงที่ไตข้างนั้นตีบ ซึ่งได้รับยาที่มีผลต่อระบบ renin-angiotensin-aldosterone จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำอย่างรุนแรงและการทำงานของไตบกพร่อง

ภาวะไม่สมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย:

ยานอร์มีเทคมี olmesartan ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งระบบ renin-angiotensin system (RAS) ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง RAS สามารถก่อให้เกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงได้ แนะนำให้ตรวจวัดและติดตามระดับเกลือแร่ในซีรัมเป็นระยะ

ภาวะ sprue-like enteropathy:

มีรายงานอาการท้องเสียอย่างรุนแรงและเรื้อรัง รวมถึงน้ำหนักลดลงอย่างมากในผู้ป่วยที่ได้รับ olmesartan medoxomil เป็นเวลาหลายเดือนถึงหลายปีหลังจากเริ่มใช้ยา การตัดชิ้นเนื้อลำไส้ของผู้ป่วยไปตรวจมักพบว่ามีอาการฝ่อของเนื้อเยื่อ (villous atrophy) หากผู้ป่วยมีอาการเหล่านี้ในระหว่างการรักษาด้วย olmesartan medoxomil ให้แยกสาเหตุอื่น ๆ ออก ให้พิจารณาหยุดใช้ olmesartan medoxomil ในกรณีที่ไม่สามารถบ่งชี้สาเหตุอื่น ๆ ได้

การทำงานของไตบกพร่องและการปลูกถ่ายไต:

แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามระดับโปแตสเซียม และ creatinine ในซีรัมเป็นระยะ ๆ เมื่อใช้ยานอร์มีเทค ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ไม่แนะนำให้ใช้ยานอร์มีเทค ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 20 มล./นาที) (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.2) ยังไม่มี

ประสบการณ์การใช้ยา olmesartan medoxomil ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตหรือในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระยะสุดท้าย (นั่นคือ creatinine clearance น้อยกว่า 12 มล./นาที)

การทำงานของตับบกพร่อง:

ปริมาณยา amlodipine และ olmesartan medoxomil เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (ดูหัวข้อ 5.2) ควรให้การดูแลเมื่อให้ยานอร์มีเทคในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง ไม่ควรให้ขนาดยา olmesartan medoxomil เกิน 20 มก. ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (ดูหัวข้อ 4.2) ห้ามใช้ยานอร์มีเทคในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.3)

ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง:

เช่นเดียวกับยากลุ่ม angiotensin II antagonists และ angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors อาจเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงระหว่างการรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง และ/หรือหัวใจล้มเหลว (ดูหัวข้อ 4.5) แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามระดับโปแตสเซียมในซีรัมของผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงอย่างใกล้ชิด

ควรระมัดระวังและตรวจระวังและติดตามระดับโปแตสเซียมบ่อย ๆ เมื่อใช้ร่วมกับโปแตสเซียมเสริม ยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์กักโปแตสเซียม หรือสารทดแทนเกลือที่มีส่วนประกอบของโปแตสเซียม หรือผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่อาจเพิ่มระดับโปแตสเซียม (เช่น heparin)

Lithium:

เช่นเดียวกับยาอื่นในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ไม่แนะนำให้ใช้ยานอร์มีเทคร่วมกับ lithium (ดูหัวข้อ 4.5)

ลิ้นหัวใจ aortic หรือ mitral ตีบ; obstructive hypertrophic cardiomyopathy:

เช่นเดียวกับยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดทั้งหมด การใช้ยานี้ต้องระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจ aortic หรือ mitral ตีบ หรือมี obstructive hypertrophic cardiomyopathy เนื่องจากส่วนของตัวยา amlodipine ในยานอร์มีเทค

Primary aldosteronism:

ผู้ป่วยที่มี primary aldosteronism โดยทั่วไปจะไม่ตอบสนองต่อผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งระบบ renin-angiotensin ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ยานอร์มีเทค ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ภาวะหัวใจล้มเหลว:

อาจคาดการณ์ว่ามีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในผู้ป่วยบางราย เนื่องจากผลของการยับยั้งระบบ renin-angiotensin-aldosterone ในผู้ป่วยที่หัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรงซึ่งการทำงานของไตอาจขึ้นกับการทำงานของระบบ renin-angiotensin-aldosterone การรักษาด้วยยากลุ่ม ACE inhibitors และ angiotensin receptor antagonists สัมพันธ์กับการเกิดภาวะบัสสาวะน้อย และ/หรือ เลือดเป็นพิษเนื่องจากมียูเรีย (azotaemia) ที่ลุกลาม และภาวะไตล้มเหลวอย่างเฉียบพลัน และ/หรือ เสียชีวิต ซึ่งเกิดขึ้นได้น้อย

ในการศึกษา amlodipine ระยะเวลาแบบควบคุมโดยใช่ยาหลอก (PRAISE-2) ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลวระดับ NYHA III และ IV ซึ่งสาเหตุไม่ได้เกิดจากหัวใจขาดเลือด พบรายงานการเกิด pulmonary oedema เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้ยา amlodipine ทั้งที่อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวที่เป็นมากขึ้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (ดูหัวข้อ 5.1)

ความแตกต่างของเชื้อชาติ:

เช่นเดียวกับยากลุ่ม angiotensin II antagonists ชนิดอื่น ความดันโลหิตในผู้ป่วยผิวดำมักจะลดลงโดยยานอร์มีเทคน้อยกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยผิวดำ ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยผิวดำที่เป็นความดันโลหิตสูง มีความชุกของภาวะระดับ renin ต่ำ มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยผิวดำ

ผู้ป่วยสูงอายุ:

ควรระมัดระวังเมื่อมีการเพิ่มขนาดยาในผู้สูงอายุ (ดูหัวข้อ 5.2)

สตรีมีครรภ์:

ไม่ควรเริ่มให้ยากลุ่ม angiotensin II antagonists ในสตรีมีครรภ์ ในผู้ป่วยที่วางแผนจะมีครรภ์ ควรเปลี่ยนเป็นการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นที่มีข้อมูลความปลอดภัยสำหรับการใช้ในสตรีมีครรภ์ ยกเว้นพิจารณาแล้วว่าการรักษาต่อไปด้วยยากลุ่ม angiotensin II antagonist มีความจำเป็น ควรหยุดการรักษาด้วยยากลุ่ม angiotensin II antagonists ทันที เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่ามีครรภ์ และเริ่มต้นการรักษาด้วยวิธีการอื่น ตามความเหมาะสม (ดูหัวข้อ 4.3 และ 4.6)

อื่น ๆ:

เช่นเดียวกับยาลดความดันโลหิตอื่น การลดความดันโลหิตมากเกินไปในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดไปเลี้ยงหัวใจหรือสมองไม่เพียงพอ อาจเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดหรือภาวะสมองขาดเลือด (stroke)

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

อันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นได้ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ร่วมกับยานอร์มีเทค:

ควรพิจารณาเมื่อใช้ร่วมกับ

สารลดความดันโลหิตชนิดอื่น:

สามารถเพิ่มฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของยานอร์มีเทค โดยการใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ลดความดันโลหิตชนิดอื่น (เช่น ยากลุ่ม alpha blockers ยาขับปัสสาวะ)

อันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นได้ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ส่วนของตัวยา olmesartan medoxomil ในยานอร์มีเทค:

ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่มีผลต่อระดับโปแตสเซียม:

การใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์กักโปแตสเซียม โปแตสเซียมเสริม หรือสารทดแทนเกลือที่มีส่วนประกอบของโปแตสเซียม หรือผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่อาจเพิ่มระดับโปแตสเซียมในซีรัม (เช่น heparin ยากลุ่ม ACE inhibitors) อาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในซีรัมสูงขึ้น (ดูหัวข้อ 4.4) แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามระดับโปแตสเซียมในซีรัม หากได้รับการสั่งให้รับประทานผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ซึ่งมีผลต่อระดับโปแตสเซียมร่วมกับยานอร์มีเทค

Lithium:

มีรายงานถึงการเพิ่มระดับความเข้มข้นของ lithium ในซีรัมและการเกิดพิษจาก lithium ซึ่งสามารถกลับสู่ปกติได้ เมื่อให้ lithium ร่วมกับยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และ angiotensin II receptor antagonists ซึ่งรวมถึง olmesartan ด้วย ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยานอร์มีเทค ร่วมกับ lithium (ดูหัวข้อ 4.4) ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ยานอร์มีเทคร่วมกับ lithium แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามระดับ lithium ในซีรัมอย่างระมัดระวังในช่วงที่ใช้ยาร่วมกัน

การใช้ยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นระบบ renin-angiotensin (RAS) สองตัวร่วมกัน:

การใช้ยาในกลุ่ม angiotensin receptor antagonists, ACE inhibitors หรือ aliskiren ซึ่งมีฤทธิ์ปิดกั้น RAS สองตัวร่วมกัน เกี่ยวเนื่องกับการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงต่อภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง และการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต (รวมถึงภาวะไตวายเฉียบพลัน) เมื่อเทียบกับการใช้ยาเพียงตัวเดียว ควรตรวจติดตามความดันโลหิต การทำงานของไต และอิเล็กโทรไลต์ ในผู้ป่วยที่ใช้ olmesartan และยาตัวอื่นๆ ที่มีผลต่อ RAS

Aliskiren:

ห้ามใช้ aliskiren ร่วมกับ olmesartan medoxomil ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (ดูหัวข้อ 4.3) เนื่องจากการใช้ร่วมกันสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของความดันโลหิตต่ำ ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง และการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต (รวมถึงภาวะไตวายเฉียบพลัน) เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยการใช้ยาเพียงตัวเดียว

ควรระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับ

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) รวมทั้งยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor, acetylsalicylic acid (>3 กรัม/วัน) และยาในกลุ่ม non-selective NSAIDs:

เมื่อให้ยาในกลุ่ม angiotensin II antagonists พร้อมกับ NSAIDs อาจทำให้ฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตลดลงบางส่วน นอกจากนี้ NSAIDs และ ARBs (angiotensin receptor blockers) อาจเสริมฤทธิ์กันโดยการลดอัตราการกรองที่กรวยไต (glomerular filtration) การใช้ยาในกลุ่ม angiotensin II antagonists ร่วมกับ NSAIDs อาจเพิ่มความเสี่ยงในการทำงานของไตที่แย่งและอาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในซีรัมเพิ่มขึ้น ดังนั้น เมื่อเริ่มการรักษาด้วยการให้ยาร่วมกัน แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามการทำงานของไต และให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยอย่างเพียงพอ

Colesevelam hydrochloride:

การให้พร้อมกับ bile acid sequestering agent colesevelam hydrochloride จะลดปริมาณของยาที่ร่างกายได้รับ (systemic exposure) และความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (peak plasma concentration) ของ olmesartan การให้ olmesartan ก่อน colesevelam hydrochloride อย่างน้อย 4 ชั่วโมง จะลดผลของอันตรกิริยาระหว่างยา (ดูหัวข้อ 5.2)

ข้อมูลเพิ่มเติม:

ยาลดกรด (aluminium magnesium hydroxide) จะลด bioavailability ของยา olmesartan ลดลงพอสมควร

ยา olmesartan medoxomil ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ของยา warfarin หรือเภสัชจลนศาสตร์ของยา digoxin การให้ยา olmesartan medoxomil ร่วมกับยา pravastatin ไม่มีผลในระดับที่มีความสำคัญทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของส่วนของตัวยาตัวใดในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

ในหลอดทดลองพบว่ายา olmesartan ไม่มีผลยับยั้ง cytochrome P450 enzymes, 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 และ 3A4 ในระดับที่มีความสำคัญทางคลินิก และมีผลน้อยมากหรือไม่มีผลเหนี่ยวนำการ

ทำงานของ cytochrome P450 ของหนู (rat) ไม่คาดว่าจะมีอันตรกิริยาระหว่างยา olmesartan กับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย cytochrome P450 enzyme ดังกล่าวข้างต้น

อันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นได้ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ส่วนของตัวยา amlodipine ในยานอร์มีเทค:
ผลของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์อื่นต่อยา amlodipine

ยากลุ่ม CYP3A4 inhibitors:

การใช้ร่วมกับยากลุ่ม CYP3A4 inhibitors erythromycin ในผู้ป่วยอายุน้อย และ diltiazem ในผู้ป่วยสูงอายุ ตามลำดับ ความเข้มข้นของยา amlodipine ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 22 และ 50% ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ทางคลินิกที่พบยังไม่แน่ชัด ไม่สามารถกำจัดความเป็นไปได้ที่ยากลุ่ม CYP3A4 inhibitors ที่มีฤทธิ์แรง (เช่น ketoconazole, itraconazole, ritonavir) อาจเพิ่มความเข้มข้นของยา amlodipine ในพลาสมาจนกระทั่งมีปริมาณมากกว่ายา diltiazem ควรใช้ยา amlodipine ด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม CYP3A4 inhibitors อย่างไรก็ตาม ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อันเนื่องมาจากอันตรกิริยานี้

ยากลุ่ม CYP3A4 inducers:

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของยากลุ่ม CYP3A4 inducers ต่อยา amlodipine การใช้ยาร่วมกันของ CYP3A4 inducers (เช่น rifampicin, hypericum perforatum) อาจลดความเข้มข้นของยา amlodipine ในพลาสมา ควรใช้ยา amlodipine ด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม CYP3A4 inducers

Simvastatin:

การให้ amlodipine ขนาด 10 มก. หลายๆครั้ง ร่วมกับ simvastatin 80 มก. มีผลทำให้ปริมาณยา simvastatin ในร่างกาย (exposure) เพิ่มขึ้น 77% เมื่อเทียบกับการให้ simvastatin เพียงตัวเดียว ให้จำกัดขนาดยา simvastatin ที่ 20 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine

Tacrolimus:

การให้ amlodipine ร่วมกับ tacrolimus อาจทำให้ปริมาณของ tacrolimus ที่ร่างกายได้รับเพิ่มขึ้น เนื่องจากยานอร์มีเทค มี amlodipine เป็นส่วนประกอบ ให้ตรวจวัดและติดตามระดับ tacrolimus ในเลือดระหว่างที่ใช้ยาร่วมกัน

Cyclosporine:

ในการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่าระดับต่ำสุดของ cyclosporine ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 40% เมื่อให้ร่วมกับ amlodipine การให้ amlodipine ร่วมกับ

cyclosporine อาจทำให้ปริมาณของ cyclosporine ที่ร่างกายได้รับเพิ่มขึ้น เนื่องจากยานอร์มีเทค มี amlodipine เป็นส่วนประกอบ ให้ตรวจวัดและติดตามระดับต่ำสุดของ cyclosporine ในกระแสเลือดระหว่างที่ใช้ยาร่วมกัน

ข้อมูลเพิ่มเติม:

ในการศึกษาอันตรกิริยาทางคลินิก พบว่า grapefruit, cimetidine, aluminium/magnesium (antacid) และ sildenafil ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา amlodipine

ผลของยา amlodipine ต่อผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์อื่น

ผลการลดความดันโลหิตของยา amlodipine จะเพิ่มผลการลดความดันโลหิตของยาลดความดันโลหิตอื่น

ในการศึกษาอันตรกิริยาทางคลินิก ยา amlodipine ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ของยา atorvastatin, digoxin, ethanol (alcohol), warfarin หรือ cyclosporine

ยา amlodipine ไม่มีผลต่อค่าบ่งชี้ทางห้องปฏิบัติการ

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์ (ดูหัวข้อ 4.3)

ยานอร์มีเทคสามารถก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้เมื่อให้ยาในสตรีมีครรภ์ เพื่อเป็นการป้องกันไว้ก่อน ห้ามใช้ยานอร์มีเทคในระหว่างการตั้งครรภ์ระยะไตรมาสแรกโดยเด็ดขาด ผู้ป่วยควรเปลี่ยนไปใช้ยาทางเลือกอื่นที่เหมาะสมก่อนที่จะวางแผนตั้งครรภ์ หากเกิดการตั้งครรภ์ขึ้นในระหว่างการรักษา จะต้องหยุดใช้ยานอร์มีเทคโดยเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ไม่มีข้อมูลการใช้ยานอร์มีเทคในผู้ป่วยที่มีครรภ์ ยังไม่มีการศึกษาความเป็นพิษของยานอร์มีเทคต่อการสืบพันธุ์ของสัตว์

หากมีการใช้ยานอร์มีเทคในระหว่างตั้งครรภ์หรือหากผู้ป่วยเกิดตั้งครรภ์ในระหว่างที่ใช้ยานอร์มีเทค ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์ แนะนำให้ตรวจอัลตราซาวด์การทำงานของไตและกะโหลกศีรษะหากมารดาได้รับยานอร์มีเทคในไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์เป็นต้นไป ทารกแรกเกิดที่ได้รับยา angiotensin II antagonists ในครรภ์ จะต้องได้รับการตรวจติดตามความดันโลหิตต่ำ ภาวะปัสสาวะออกน้อย และระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงอย่างใกล้ชิด (ดูหัวข้อ 4.3, 4.4)

Olmesartan medoxomil (ตัวยาสำคัญของยานอร์มีเทค)

ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม angiotensin II antagonists ระหว่างมีครรภ์ระยะไตรมาสที่หนึ่ง (ดูหัวข้อ 4.4) ห้ามใช้ยากลุ่ม angiotensin II antagonists ระหว่างมีครรภ์ระยะไตรมาสที่สองและไตรมาสที่สาม (ดูหัวข้อ 4.3 และ 4.4)

ยังไม่มีข้อสรุปของหลักฐานด้านระบาดวิทยาเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดทารกวิรูปหลังจากได้รับยากลุ่ม ACE inhibitors ระหว่างมีครรภ์ระยะไตรมาสที่หนึ่ง อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของความเสียหายที่เพิ่มเล็กน้อยออกได้ ระหว่างที่ยังไม่มีข้อมูลด้านระบาดวิทยาที่ควบคุมเกี่ยวกับความเสี่ยงของยากลุ่ม angiotensin II antagonists อาจพบความเสี่ยงเช่นเดียวกันนี้ในยากลุ่มนี้ ในผู้ป่วยที่วางแผนจะมีครรภ์ ควรเปลี่ยนเป็นการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นที่มีข้อมูลความปลอดภัยสำหรับการใช้ในสตรีมีครรภ์ ยกเว้นพิจารณาแล้วว่าการรักษาต่อไปด้วยยากลุ่ม angiotensin II antagonist มีความจำเป็น ควรหยุดการรักษาด้วยยากลุ่ม angiotensin II antagonists ทันที เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่ามีครรภ์ และเริ่มต้นการรักษาด้วยวิธีการอื่น ตามความเหมาะสม

มีรายงานว่า การได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม angiotensin II antagonists ระหว่างมีครรภ์ระยะไตรมาสที่สองและไตรมาสที่สาม จะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ (ไตทำงานลดลง ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ การเจริญของกะโหลกศีรษะต่ำกว่าปกติ) และความเป็นพิษต่อทารกแรกเกิด (ไตล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง) (ดูหัวข้อ 5.3)

Amlodipine (ตัวยาสำคัญของยานอร์มีเทค)

ข้อมูลที่มีจำกัดในสตรีมีครรภ์ที่ได้รับยา ไม่สามารถบ่งชี้ว่ายา amlodipine หรือยากลุ่ม calcium receptor antagonists อื่น เป็นอันตรายต่อสุขภาพของทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตาม อาจมีความเสี่ยงในการคลอดที่นานออกไป

สตรีให้นมบุตร

ยา olmesartan ถูกขับออกทางน้ำนมในหนู (rats) อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบว่ายา olmesartan ถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ ข้อมูลอันจำกัดจากการศึกษาทางคลินิกในสตรีให้นมบุตรที่ได้รับการตีพิมพ์ชิ้นหนึ่งรายงานว่า พบ amlodipine ในน้ำนมมนุษย์ที่ค่ามัธยฐานของขนาดยาสัมพัทธ์ในทารกที่ร้อยละ 4.2 โดยประมาณ ไม่สังเกตพบผลไม่พึงประสงค์ของ amlodipine ที่มีต่อทารกที่ดื่มนมแม่ ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ amlodipine ที่มีต่อการผลิตน้ำนม ยากลุ่ม calcium channel blockers เดียวกันในกลุ่ม dihydropyridine ถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์

เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา olmesartan และ amlodipine ระหว่างให้นมบุตร ไม่แนะนำให้ใช้ ยานอร์มีเทค และควรใช้การรักษาทางอื่นที่มีข้อมูลความปลอดภัยที่ดีกว่า ในระหว่างการให้นมบุตร โดยเฉพาะในทารกเกิดใหม่หรือทารกที่เกิดก่อนครบกำหนด

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

ยานอร์มีเทคสามารถมีผลเล็กน้อยหรือปานกลางต่อความสามารถในการขับขี้ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

อาจพบอาการมึนงง ปวดศีรษะ คลื่นไส้ หรืออ่อนล้า เป็นครั้งคราวในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต ซึ่งอาจทำให้ความสามารถในการตอบสนองบกพร่อง

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ยานอร์มีเทค:

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดระหว่างการรักษาด้วยยานอร์มีเทคคือ แขนขาบวม (11.3%) ปวดศีรษะ (5.3%) และ มึนงง (4.5%)

ตารางข้างล่างเป็นการสรุปอาการไม่พึงประสงค์ของยานอร์มีเทคในการศึกษาทางคลินิก การศึกษาความปลอดภัยหลังการอนุมัติทะเบียน และรายงานแบบ spontaneous รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์จากส่วนประกอบแต่ละตัวคือ olmesartan medoxomil และ amlodipine ตามข้อมูลความปลอดภัยที่ทราบของสารเหล่านี้

การแบ่งความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ใช้คำศัพท์ต่อไปนี้

พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$)

พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$)

พบบ่อย (ไม่บ่อย) ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$)

พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$)

พบน้อยมาก ($< 1/10,000$), ไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

ระบบอวัยวะ ของ	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่
-------------------	--------------------	---------

ร่างกายตามระบบ MedDRA		ยาผสมของ Olmesartan/ Amlodipine	ยา Olmesartan	ยา Amlodipine
ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง	จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukocytopenia)			พบน้อยมาก
	จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)		พบไม่บ่อย	พบน้อยมาก
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน	ปฏิกิริยาการแพ้/ปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อยา	พบน้อย		พบน้อยมาก
	ปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactic		พบไม่บ่อย	
ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	ระดับน้ำตาลในเลือดสูง			พบน้อยมาก
	ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง	พบไม่บ่อย	พบน้อย	
	ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง		พบบ่อย	
	ภาวะกรดยูริกในเลือดเกิน		พบบ่อย	
ความผิดปกติทางจิต	สับสน			พบน้อย
	ซึมเศร้า			พบไม่บ่อย
	นอนไม่หลับ			พบไม่บ่อย
	หงุดหงิด			พบไม่บ่อย
	ความต้องการทางเพศลดลง	พบไม่บ่อย		
	อารมณ์เปลี่ยนแปลง (รวมถึง วิตกกังวล)			พบไม่บ่อย
ความผิดปกติทางระบบประสาท	มีนงง	พบบ่อย	พบบ่อย	พบบ่อย
	ความรู้สึกต่อรสเสื่อมลง			พบไม่บ่อย
	ปวดศีรษะ	พบบ่อย	พบบ่อย	พบบ่อย (โดยเฉพาะช่วง)

ระบบอวัยวะ ของ ร่างกายตาม ระบบ MedDRA	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่		
		ยาผสมของ Olmesartan/ Amlodipine	ยา Olmesartan	ยา Amlodipine
				เริ่มต้นการรักษา)
	กล้ามเนื้อตึงตัวมาก เกิน			พบน้อยมาก
	การรับความรู้สึกลดลง	พบน้อย		พบน้อย
	ภาวะว่องงุน	พบน้อย		
	ชา	พบน้อย		พบน้อย
	อาการชาปลายมือ ปลายเท้า (Peripheral neuropathy)			พบน้อยมาก
	มีนงงเวลาเปลี่ยน ท่าทาง	พบน้อย		
	การนอนหลับผิดปกติ			พบน้อย
	ง่วงนอน			พบน้อย
	เป็นลม หน้ามืด	พบน้อย		พบน้อย
	มีการสั่นเทาของ ร่างกายหรือแขนขา (Tremor)			พบน้อย
ความผิดปกติ ทางตา	รบกวนการมองเห็น (Visual disturbance) (รวมถึง เห็นภาพซ้อน)			พบน้อย
ความผิดปกติ ทางหูและหูชั้นใน	เสียงในหู (Tinnitus)			พบน้อย
	รู้สึกหมุน (Vertigo)	พบน้อย	พบน้อย	
ความผิดปกติ ทางหัวใจ	อาการเจ็บหน้าอก เนื่องจากเลือดไปเลี้ยง หัวใจไม่เพียงพอ		พบน้อย	พบน้อย (รวมถึงอาการเจ็บ หน้าอกเนื่องจาก เลือดไปเลี้ยง หัวใจไม่เพียงพอ

ระบบอวัยวะ ของ ร่างกายตาม ระบบ MedDRA	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่		
		ยาผสมของ Olmesartan/ Amlodipine	ยา Olmesartan	ยา Amlodipine
				ที่กำเริบขึ้น)
	หัวใจเต้นผิดปกติ (รวมถึง หัวใจเต้นช้า ผิดปกติ (bradycardia), หัวใจ ห้องล่างเต้นเร็ว ผิดปกติ (ventricular tachycardia) และหัวใจ ห้องบนเต้นแผ่วระรัว (atrial fibrillation))			พบน้อยมาก
	กล้ามเนื้อหัวใจตาย เนื่องจากขาดเลือด			พบน้อยมาก
	ใจสั่น	พบน้อย		พบน้อย
	หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ	พบน้อย		
ความผิดปกติ ทางหลอดเลือด	ความดันโลหิตต่ำ	พบน้อย	พบน้อย	พบน้อย
	ความดันโลหิตต่ำในท่า ยืน	พบน้อย		
	หน้าแดง	พบน้อย		พบน้อย
	หลอดเลือดอักเสบ			พบน้อยมาก
ความผิดปกติ ทางระบบหายใจ ทรวงอก และ ช่องกลางอก	หลอดลมอักเสบ		พบน้อย	
	ไอ	พบน้อย	พบน้อย	พบน้อยมาก
	หายใจลำบาก	พบน้อย		พบน้อย
	คough อักเสบ		พบน้อย	
	เยื่อจมูกอักเสบ		พบน้อย	พบน้อย
ความผิดปกติ ทางกระเพาะ อาหารและลำไส้	ปวดท้อง		พบน้อย	พบน้อย
	พฤติกรรมของลำไส้ เปลี่ยนไป (รวมถึง			พบน้อย

ระบบอวัยวะ ของ ร่างกายตาม ระบบ MedDRA	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่		
		ยาผสมของ Olmesartan/ Amlodipine	ยา Olmesartan	ยา Amlodipine
	ท้องเสีย และท้องผูก)			
	ท้องผูก	พบไม่บ่อย		
	ท้องเสีย	พบไม่บ่อย	พบบ่อย	
	ปากแห้ง	พบไม่บ่อย		พบไม่บ่อย
	อาหารไม่ย่อย	พบไม่บ่อย	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
	กระเพาะอาหารอักเสบ			พบน้อยมาก
	ทางเดินอาหารอักเสบ		พบบ่อย	
	เหงือกบวมเนื่องจาก เนื้อเยื่อเหงือกมีจำนวน เพิ่มขึ้น (Gingival hyperplasia)			พบน้อยมาก
	คลื่นไส้	พบไม่บ่อย	พบบ่อย	พบบ่อย
	ตับอ่อนอักเสบ			พบน้อยมาก
	ปวดท้องส่วนบน	พบไม่บ่อย		
อาเจียน	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย	
อาการท้องเสียรุนแรง และเรื้อรัง ซึ่งตามด้วย ภาวะน้ำหนักลด		พบน้อยมาก		
ความผิดปกติ ทางตับและน้ำดี	เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น		พบบ่อย	พบน้อยมาก (ส่วนใหญ่ สอดคล้องกับ ภาวะที่มีน้ำดีคั่ง)
	ตับอักเสบ			พบน้อยมาก
	อาการดีซ่าน			พบน้อยมาก
ความผิดปกติ ทางผิวหนังและ เนื้อเยื่อใต้	ผมร่วนมาก			พบไม่บ่อย
	Angioneurotic oedema		พบน้อย	พบน้อยมาก

ระบบอวัยวะ ของ ร่างกายตาม ระบบ MedDRA	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่		
		ยาผสมของ Olmesartan/ Amlodipine	ยา Olmesartan	ยา Amlodipine
ผิวหนัง	การอักเสบของผิวหนัง จากการแพ้ (Allergic dermatitis)		พบไม่บ่อย	
	Erythema multiforme			พบน้อยมาก
	โรคที่เป็นผื่น (Exanthema)		พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
	Exfoliative dermatitis			พบน้อยมาก
	ภาวะหลังเหงื่อมาก (Hyperhydrosis)			พบไม่บ่อย
	อาการแพ้แสง (Photosensitivity)			พบน้อยมาก
	คัน		พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
	เลือดออกใต้ผิวหนัง			พบไม่บ่อย
	Quincke oedema			พบน้อยมาก
	ผื่น	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
	สีผิวเปลี่ยนไป			พบไม่บ่อย
	Stevens-Johnson syndrome			พบน้อยมาก
	ลมพิษ	พบน้อย	พบไม่บ่อย	พบน้อยมาก
ความผิดปกติ ทางกล้ามเนื้อ และกระดูกและ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ข้อเท้าบวม			พบบ่อย
	ปวดข้อ			พบไม่บ่อย
	ข้ออักเสบ		พบบ่อย	
	ปวดหลัง	พบไม่บ่อย	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
	กล้ามเนื้อหดเกร็ง	พบไม่บ่อย	พบน้อย	พบไม่บ่อย
	ปวดกล้ามเนื้อ		พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
	ปวดมาก	พบไม่บ่อย		
	ปวดตามกระดูก		พบบ่อย	

ระบบอวัยวะ ของ ร่างกายตาม ระบบ MedDRA	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่		
		ยาผสมของ Olmesartan/ Amlodipine	ยา Olmesartan	ยา Amlodipine
ความผิดปกติ ทางไตและ ทางเดินปัสสาวะ	ไตล้มเหลวอย่าง เฉียบพลัน		พบน้อย	
	ปัสสาวะมีเลือด		พบบ่อย	
	ปัสสาวะบ่อยขึ้น			พบไม่บ่อย
	ความผิดปกติของการ ถ่ายปัสสาวะ			พบไม่บ่อย
	อาการปัสสาวะมาก กลางคืน			พบไม่บ่อย
	ปัสสาวะบ่อย	พบไม่บ่อย		
	ไตทำงานบกพร่อง		พบน้อย	
	ติดเชื้ทางเดิน ปัสสาวะ		พบบ่อย	
ความผิดปกติ ทางระบบ สืบพันธุ์และ หน้าอก	หย่อนสมรรถภาพทาง เพศ	พบไม่บ่อย		พบไม่บ่อย
	ภาวะนมโตในเพศชาย			พบไม่บ่อย
ความผิดปกติ ทั่วไปและสภาพ บริเวณที่ให้อา	อ่อนเพลีย	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
	เจ็บหน้าอก		พบบ่อย	พบไม่บ่อย
	หน้าบวม	พบน้อย	พบไม่บ่อย	
	อ่อนล้า	พบบ่อย	พบบ่อย	พบบ่อย
	อาการคล้ายไขหวัด ใหญ่		พบบ่อย	
	ภาวะง่วงงุน		พบน้อย	
	รู้สึกไม่สบายกาย (Malaise)		พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
	บวม	พบบ่อย		พบบ่อย
	ปวด		พบบ่อย	พบไม่บ่อย

ระบบอวัยวะ ของ ร่างกายตาม ระบบ MedDRA	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่		
		ยาผสมของ Olmesartan/ Amlodipine	ยา Olmesartan	ยา Amlodipine
	แขนขาบวม	พบบ่อย	พบบ่อย	
	บวมแบบกดบุ๋ม (Pitting oedema)	พบบ่อย		
การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	ระดับ creatinine ใน เลือดสูงขึ้น	พบไม่บ่อย	พบน้อย	
	Creatine phosphokinase ใน เลือดสูงขึ้น		พบบ่อย	
	ระดับ potassium ใน เลือดลดลง	พบไม่บ่อย		
	ระดับยูเรียในเลือด สูงขึ้น		พบบ่อย	
	Uric acid ในเลือด สูงขึ้น	พบไม่บ่อย		
	Gamma glutamyl transferase สูงขึ้น	พบไม่บ่อย		
	น้ำหนักลดลง			พบไม่บ่อย
	น้ำหนักเพิ่มขึ้น			พบไม่บ่อย

มีรายงาน rhabdomyolysis หนึ่งรายที่สัมพันธ์ชั่วคราวกับการได้รับยากลุ่ม angiotensin II receptor blockers.

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการ:

ไม่มีประสบการณ์การได้รับยานอร์มีเทคเกินขนาด ผลที่คาดว่าจะเกิดขึ้นได้มากที่สุดจากการได้รับยา olmesartan medoxomil เกินขนาด คือ ความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ; อาจมีหัวใจเต้นช้าผิดปกติ หากมีการกระตุ้นระบบประสาท parasympathetic (vagal) การได้รับยา amlodipine เกินขนาด

สามารถมีผลทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัวมากเกินไป ร่วมกับความดันโลหิตต่ำอย่างมาก และมีโอกาสทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็วตามมา มีรายงานพบการเกิดความดันโลหิตต่ำอย่างมาก และเป็นอยู่นาน จนกระทั่งเกิดภาวะช็อคตามมาซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต

การรักษา:

หากเพิ่งได้รับยา อาจพิจารณาใช้วิธีการล้างกระเพาะอาหาร การให้ activated charcoal แก้อาสาสมัคร สุขภาพดีในทันทีหรือภายใน 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา amlodipine จะช่วยลดการดูดซึมยา amlodipine ได้อย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อพบว่าความดันโลหิตต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกจากการได้รับยานอร์มีเทคมากเกินไปขนาด จำเป็นต้องให้การดูแลระบบหัวใจหลอดเลือด ซึ่งรวมทั้งการตรวจระวังและติดตามการทำงานของหัวใจและปอดอย่างใกล้ชิด การยกแขนขาให้สูง และการให้ความเอาใจใส่ต่อปริมาตรของเหลวที่ไหลเวียนในร่างกาย และปริมาณปัสสาวะที่ขับออก ยาที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวอาจช่วยได้ในการทำให้สภาพ (tone) ของหลอดเลือดและความดันโลหิตคืนสู่สภาพปกติแต่ต้องไม่มีข้อห้ามใช้สำหรับยาดังกล่าว การให้ calcium gluconate ทางหลอดเลือดดำอาจมีประโยชน์ในการแก้ฤทธิ์ของยากลุ่ม calcium channel blockade

เนื่องจาก amlodipine จับกับโปรตีนได้สูง การล้างไตไม่น่าเป็นประโยชน์ ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการขับยา olmesartan ออกจากร่างกายด้วยกระบวนการล้างไต (dialysability)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: Angiotensin II antagonists และ calcium channel blockers รหัส ATC C09DB02

กลไกการออกฤทธิ์

ยานอร์มีเทค เป็นยาผสมของ olmesartan medoxomil ซึ่งเป็นยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonist และ amlodipine besylate ซึ่งเป็นยากลุ่ม calcium channel blocker การผสมของตัวยาสำคัญทั้งสองชนิดนี้ ให้ผลเสริมกันในการลดความดันโลหิตสูง ซึ่งจะทำให้ลดความดันโลหิตได้มากกว่าตัวยาสำคัญตัวเดียว

ประสิทธิผลและความปลอดภัย

ยานอร์มีเทค

ในการศึกษาแบบ factorial design สุ่มตัวอย่าง ปกปิดฉลากทั้งสองทางและมียาหลอกเป็นตัวควบคุมเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 1940 ราย (ผู้ป่วยผิวขาว 71% และผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผิวขาว 29%) โดยได้รับการรักษาด้วยแต่ละขนาดของยาผสมนอร์มีเทคซึ่งมีผลในการลดความดันโลหิต diastolic และ systolic มากกว่าตัวยาสำคัญตัวเดียว ค่าเฉลี่ย (mean) ของการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต systolic/diastolic ขึ้นกับขนาดยา: -24/-14 มม.ปรอท (ยาผสมขนาด 5 มก./20 มก.) -25/-16 มม.ปรอท (ยาผสมขนาด 5 มก./40 มก.) และ -30/-19 มม.ปรอท (ยาผสมขนาด 10 มก./40 มก.)

ยานอร์มีเทค 5 มก./40 มก. ลดความดันโลหิต systolic/diastolic ในทำนองได้มากกว่ายานอร์มีเทค 5 มก./20 มก. 2.5/1.7 มม.ปรอท เช่นเดียวกับยานอร์มีเทค 10 มก./40 มก. ลดความดันโลหิต systolic/diastolic ในทำนองได้มากกว่ายานอร์มีเทค 5 มก./40 มก. 4.7/3.5 มม.ปรอท

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย (<140/90 มม.ปรอท สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน และ <130/80 มม.ปรอท สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน) คือ 42.5%, 51.0% และ 49.1% สำหรับยานอร์มีเทค 5 มก./20 มก. 5 มก./40 มก. และ 10 มก./40 มก. ตามลำดับ

ผลการลดความดันโลหิตของยาส่วนใหญ่จะประสบความสำเร็จภายใน 2 สัปดาห์แรกของการรักษา

การศึกษาที่สองแบบสุ่มตัวอย่าง ปิดฉลากทั้งสองทาง มียาหลอกเป็นตัวควบคุม ได้ประเมินประสิทธิภาพของการเพิ่มยา amlodipine ในการรักษาผู้ป่วยผิวขาวที่ควบคุมความดันโลหิตได้ไม่เพียงพอภายใน 8 สัปดาห์หลังจากการรักษาด้วยยา olmesartan medoxomil ขนาด 20 มก. เพียงตัวเดียว

ในผู้ป่วยที่ยังคงได้รับเพียงยา olmesartan medoxomil ขนาด 20 มก. ความดันโลหิต systolic/diastolic ลดลง -10.6/-7.8 มม.ปรอท หลังจากรักษาต่อไปอีก 8 สัปดาห์ การเพิ่มยา amlodipine ขนาด 5 มก. เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ให้ผลในการลดความดันโลหิต systolic/diastolic ลง -16.2/-10.6 มม.ปรอท (p = 0.0006)

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย (<140/90 มม.ปรอท สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน และ <130/80 มม.ปรอท สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน) คือ 44.5% สำหรับยาผสม 5 มก./20 มก. เปรียบเทียบกับ 28.5% สำหรับยา olmesartan medoxomil ขนาด 20 มก.

การศึกษาต่อไปได้ประเมินการเพิ่มยา olmesartan medoxomil ขนาดต่างๆ ในผู้ป่วยผิวขาวที่ควบคุมความดันโลหิตได้ไม่เพียงพอภายใน 8 สัปดาห์หลังจากการรักษาด้วยยา amlodipine ขนาด 5 มก. เพียงตัวเดียว

ในผู้ป่วยที่ยังคงได้รับเพียงยา amlodipine ขนาด 5 มก. ความดันโลหิต systolic/diastolic ลดลง -9.9/-5.7 มม.ปรอท หลังจากการรักษาต่อไปอีก 8 สัปดาห์ การเพิ่มยา olmesartan medoxomil ขนาด 20 มก. ให้ผลในการลดความดันโลหิต systolic/diastolic ลง -15.3/-9.3 มม.ปรอท และการเพิ่มยา olmesartan medoxomil ขนาด 40 มก. ให้ผลในการลดความดันโลหิต systolic/diastolic ลง -16.7/-9.5 mmHg ($p < 0.0001$)

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย ($<140/90$ มม.ปรอท สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน และ $<130/80$ มม.ปรอท สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน) คือ 29.9% สำหรับกลุ่มที่ยังคงได้รับยา amlodipine ขนาด 5 มก. เพียงตัวเดียว 53.5% สำหรับกลุ่มที่ได้รับยานอร์มีเทค 5 มก./20 มก. และ 50.5% สำหรับกลุ่มที่ได้รับยานอร์มีเทค 5 มก./40 มก.

ไม่มีข้อมูลแบบสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ เปรียบเทียบการใช้ยาผสมนอร์มีเทคขนาดยาปานกลางกับการเพิ่มขนาดยา amlodipine หรือ olmesartan ให้ได้ขนาดสูงสุด

มีการศึกษาสามารถศึกษาที่ยืนยันว่า ผลการลดความดันโลหิตของยานอร์มีเทค วันละครั้ง สามารถคงอยู่ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ด้วยอัตราส่วน trough-to-peak เท่ากับ 71% ถึง 82% สำหรับการตอบสนอง systolic และ diastolic และยืนยันประสิทธิผลโดยการตรวจระวังและติดตามด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตแบบพกพา

ผลการลดความดันโลหิตของยานอร์มีเทคเหมือนกัน โดยไม่คำนึงถึงอายุและเพศ และเหมือนกันในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวาน

ในการศึกษาที่ขยายต่อแบบไม่สุ่มตัวอย่าง เปิดฉลาก สองการศึกษา แสดงให้เห็นประสิทธิผลที่คงอยู่ของยานอร์มีเทค ขนาด 5 มก./40 มก. ที่เวลา 1 ปี ใน 49 - 67% ของผู้ป่วย

Olmesartan medoxomil (ตัวยาสำคัญของยานอร์มีเทค)

ส่วนของตัวยา olmesartan medoxomil ซึ่งเป็นส่วนประกอบในยานอร์มีเทค ออกฤทธิ์ต้านโดยเฉพะเจาะจงที่ angiotensin II type 1 (AT1) receptor olmesartan medoxomil ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วเป็น olmesartan ซึ่งเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา angiotensin II เป็นฮอร์โมนที่สำคัญ

ของระบบ renin-angiotensin-aldosterone ที่ออกฤทธิ์ต่อเส้นเลือดและมีบทบาทสำคัญในทางพยาธิสรีรวิทยาต่อการเกิดความดันโลหิตสูง ผลของ angiotensin II จะรวมถึงการทำให้หลอดเลือดหดตัว กระตุ้นการสังเคราะห์และปลดปล่อย aldosterone กระตุ้นหัวใจและการดูดซึมกลับของ sodium ที่ไต olmesartan ปิดกั้นฤทธิ์การหดตัวของหลอดเลือดและการหลั่ง aldosterone ของ angiotensin II โดยปิดกั้นการจับกับ AT1 receptor ในเนื้อเยื่อ รวมทั้งกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือดและต่อมหมวกไต การออกฤทธิ์ของ olmesartan ไม่ขึ้นกับแหล่งหรือกระบวนการสังเคราะห์ angiotensin II ฤทธิ์ต้านที่เฉพาะเจาะจงของ angiotensin II (AT1) receptors โดย olmesartan มีผลในการเพิ่มระดับ renin ในพลาสมา และความเข้มข้นของ angiotensin I และ II และลดความเข้มข้นของ aldosterone ในพลาสมาบ้าง

ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง พบว่ายา olmesartan medoxomil มีฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของหลอดเลือดแดงซึ่งออกฤทธิ์นานและมีความแรงของการออกฤทธิ์ที่ขึ้นอยู่กับขนาดของยา ไม่มีหลักฐานว่ายานี้ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำเมื่อใช้ยาครั้งแรกหรือเกิดการดื้อยาระหว่างการใช้ยาเป็นระยะเวลานานหรือเกิดความดันโลหิตเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว (rebound hypertension) เมื่อหยุดยาทันที

หลังจากให้ยา olmesartan medoxomil วันละครั้ง ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง ยา olmesartan medoxomil มีประสิทธิภาพทำให้ความดันโลหิตลดลงตลอด 24 ชั่วโมงหลังการให้ยา การให้ยาเพียงวันละครั้งจะให้ผลเท่ากับการให้ยาวันละ 2 ครั้ง ในขนาดยารวมต่อวันที่เท่ากัน

ในการรักษาอย่างต่อเนื่องพบว่าฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตจะสูงสุดใน 8 สัปดาห์ หลังจากเริ่มให้ยาครั้งแรก อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตส่วนใหญ่สามารถเห็นได้หลังการรักษา 2 สัปดาห์

ยังไม่ทราบถึงผลของยา olmesartan medoxomil ในการทำให้เกิดความพิการและการเสียชีวิต

การศึกษาทางคลินิก

ในการศึกษาทางคลินิก Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) ผู้ป่วยจำนวน 4,447 ราย ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะปกติ และมีปัจจัยเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อยอีก 1 ปัจจัย ถูกสุ่มให้ได้รับ olmesartan 40 มก. ทุกวัน หรือยาหลอก การทดลองบรรลุดูดยุติปฐมภูมิ คือการชะลอการเกิดภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย (microalbuminuria) สำหรับจุดยุติทุติยภูมิซึ่งไม่ได้ออกแบบการศึกษามาให้ประเมินอย่างเป็นทางการนั้น พบว่าเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับ olmesartan เป็นจำนวน 96 ราย (4.3%) และในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเป็นจำนวน 94 ราย (4.2%) อุบัติการณ์การเสียชีวิตจากเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มที่ได้รับ olmesartan สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ผู้ป่วย 15 ราย [0.67%] เทียบ

กับผู้ป่วย 3 ราย [0.14%] [HR=4.94, 95% CI=1.43-17.06]) แต่ความเสี่ยงต่อภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือดซึ่งไม่เป็นอันตรายถึงชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ olmesartan นั้นต่ำกว่า (HR 0.64, 95% CI 0.35, 1.18)

Amlodipine (ตัวยาสำคัญของยา นอร์มีเทค)

ส่วนของตัวยา amlodipine ซึ่งเป็นส่วนประกอบของยานอร์มีเทค ออกฤทธิ์เป็น calcium channel blocker ซึ่งยับยั้งการส่งผ่านประจุ calcium ผ่านผนังเซลล์ทาง potential-dependent L-type channels ไปยังกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบ ข้อมูลจากทดลองบ่งชี้ว่า amlodipine จับกับตำแหน่งจับทั้ง dihydropyridine และ non-dihydropyridine amlodipine มีความสัมพันธ์เฉพาะเจาะจงกับหลอดเลือดด้วยผลต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมากกว่าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ผลการลดความดันโลหิตของ amlodipine มาจากผลการคลายกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงโดยตรง ซึ่งนำไปสู่การลดแรงต้านของหลอดเลือดส่วนปลาย และความดันโลหิต

ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง amlodipine ทำให้ความดันหลอดเลือดแดงลดลงอย่างยาวนานซึ่งขึ้นกับขนาดยา ไม่มีหลักฐานการลดความดันโลหิตจากขนาดยาที่ให้ครั้งแรก การเกิดดี้อยา ระหว่างการให้การรักษาระยะยาว หรือการกลับมามีความดันโลหิตสูงหลังจากการหยุดการรักษาทันที

หลังจากการให้ยาตามขนาดการรักษาแก่ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ยา amlodipine ทำให้เกิดผลในการลดความดันโลหิตในท่านอนหงาย นิ่งและยืน การใช้ยา amlodipine อย่างต่อเนื่องไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจหรือระดับ catecholamine ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีการทำงานของไตปกติ การให้ยา amlodipine ตามขนาดการรักษาลดแรงต้านของหลอดเลือดที่ไต และเพิ่มอัตราการกรองที่ glomerular และประสิทธิภาพการไหลของพลาสมาที่ไต โดยไม่เปลี่ยนแปลง filtration fraction หรือ proteinuria

การศึกษาเกี่ยวกับการไหลเวียนของโลหิตในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวและการศึกษาทางคลินิกโดยการออกกำลังภายในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวระดับ NYHA class II-IV พบว่ายา amlodipine ไม่ได้ทำให้อาการทางคลินิกเลวลง โดยอาศัยการวัดจาก exercise tolerance, left ventricular ejection fraction และอาการแสดงและอาการทางคลินิก

ในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก (PRAISE study) เพื่อประเมินผลของ amlodipine ในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวระดับ NYHA III-IV โดยผู้ป่วยได้รับยา digoxin ยาขับปัสสาวะและ ACE inhibitors พบว่า

amlodipine ไม่ได้ทำให้ความเสี่ยงของการสูญเสียชีวิตหรือความเสี่ยงร่วมของการสูญเสียชีวิตและความเจ็บป่วยในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวเหล่านี้เพิ่มขึ้น

ในการติดตามการศึกษาระยะยาวแบบมียาหลอกเป็นต้นควบคุม (PRAISE 2 study) ของยา amlodipine ในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวระดับ NYHA III และ IV ที่ไม่มีอาการทางคลินิก หรือมีการพบโรคเกี่ยวกับการขาดเลือดที่เป็นอยู่เดิม (underlying ischaemic disease) ได้รับยากลุ่ม ACE inhibitors ในขนาดที่คงที่ ยา digitalis และ ยาขับปัสสาวะ พบว่ายา amlodipine ไม่มีผลต่ออัตราการสูญเสียชีวิตรวมหรืออัตราการสูญเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันนี้ ยา amlodipine สัมพันธ์กับการเพิ่มรายงานการเกิดน้ำท่วมปอด (pulmonary oedema) ทั้ง ๆ ที่ไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในอุบัติการณ์ของอาการหัวใจล้มเหลวที่แย่ง เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยานอร์มีเทค

ความเข้มข้นของยา olmesartan และยา amlodipine จะสูงสุดในพลาสมาหลังจากรับประทานยานอร์มีเทค 1.5-2 ชั่วโมง และ 6-8 ชั่วโมงตามลำดับ อัตราและปริมาณการดูดซึมที่นานออกไปของตัวยาสำคัญทั้งสองชนิดจากยานอร์มีเทคเท่ากับอัตราและปริมาณการดูดซึมที่นานออกไปหลังจากรับประทานส่วนประกอบทั้งสองแยกจากกัน อาหารไม่มีผลต่อ bioavailability ของยา olmesartan และยา amlodipine จากยานอร์มีเทค

Olmesartan medoxomil (ตัวยาสำคัญของยานอร์มีเทค)

การดูดซึมและการกระจายตัวของยา:

olmesartan medoxomil เป็น prodrug ยาจะถูกเปลี่ยนเป็นเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ คือ olmesartan อย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ esterases ที่เยื่อลำไส้และใน portal blood ระหว่างที่ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร ไม่พบว่ามี olmesartan medoxomil ในรูปเดิมหรือ side chain เดิมของ medoxomil moiety ในพลาสมาหรือสิ่งขับถ่าย ค่าเฉลี่ยของชีวปริมาณสารออกฤทธิ์ที่สมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของ olmesartan ในรูปแบบยาเม็ดคือ 25.6%

พบความเข้มข้นสูงสุดโดยเฉลี่ยของยา olmesartan ในพลาสมา (C_{max}) ภายในประมาณ 2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา olmesartan medoxomil และความเข้มข้นของ olmesartan ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นอย่างเป็นเส้นตรงโดยประมาณกับการเพิ่มขนาดของยาที่รับประทานเพียงครั้งเดียวจนถึงขนาดยาประมาณ 80 มก.

อาหารมีผลน้อยมากกับ bioavailability ของ olmesartan ดังนั้นอาจรับประทานยา olmesartan medoxomil พร้อมกับอาหารหรือไม่ก็ได้

ไม่พบว่าเพศมีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ olmesartan แต่อย่างใด

olmesartan จับโปรตีนในพลาสมาได้สูงมาก (99.7%) แต่มีศักยภาพต่ำในการทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่าง olmesartan กับตัวยาสำคัญอันเป็นผลสืบเนื่องจากการแย่งที่ในการจับกับโปรตีนในเลือด (ซึ่งยืนยันได้โดยพบว่า olmesartan medoxomil ไม่มีอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกกับ warfarin) การจับกันของ olmesartan กับเซลล์เม็ดเลือดมีต่ำมาก ปริมาตรการกระจายของยาโดยเฉลี่ยหลังจากได้รับยาทางหลอดเลือดดำต่ำ (16 – 29 ลิตร)

เมตาบอลิซึมและการขจัดยา:

อัตราการขจัดยา olmesartan จากพลาสมาทั้งหมดคือ 1.3 ลิตรต่อชั่วโมง (coefficient of variation 19%) ซึ่งค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับ การไหลของเลือด (blood flow) ที่ผ่านตับ (ประมาณ 90 ลิตรต่อชั่วโมง) หลังจากรับประทานยา olmesartan medoxomil ที่ติดฉลากรังสีด้วยคาร์บอน-14 พบว่า 10-16% ของสารกัมมันตภาพรังสีจะถูกขับออกทางปัสสาวะ (ส่วนใหญ่จะถูกขับออกภายใน 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยา) และส่วนที่เหลือจะถูกขับออกทางอุจจาระ จากค่า systemic availability คือ 25.6% ทำให้สามารถคำนวณได้ว่า olmesartan ที่ถูกดูดซึม จะถูกกำจัดออกทั้งทางไต (ประมาณ 40%) และทางระบบตับและน้ำดี (ประมาณ 60%) สารกัมมันตภาพรังสีที่ตรวจพบอยู่ในรูปของ olmesartan ตรวจไม่พบสารเมตาบอไลต์อื่นที่สำคัญ การดูดซึมยากลับผ่านระบบลำไส้และตับมีระดับต่ำ เนื่องจาก olmesartan ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางระบบน้ำดี เพราะฉะนั้นจึงห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของท่อน้ำดี (ดูหัวข้อ 4.3)

ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัด olmesartan (terminal elimination half life) อยู่ระหว่าง 10 และ 15 ชั่วโมง หลังจากการรับประทานยาหลายครั้ง ในการรับประทานยาติดต่อกันพบว่า ระดับยาจะคงที่หลังการรับประทานยาสองถึงสามครั้งแรก และไม่พบว่ามี การสะสมของยาภายหลังจาก 14 วัน อัตราการขับออกทางไตประมาณ 0.5 - 0.7 ลิตรต่อชั่วโมง และไม่ขึ้นกับขนาดของยา

อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์

อันตรกิริยาระหว่างยากับ bile acid sequestering agent colestevlam:

การใช้ olmesartan medoxomil 40 มก. ร่วมกับ colestevlam hydrochloride 3750 มก. ในอาสาสมัครสุขภาพดีส่งผลให้เกิดการลดลงของ C_{max} 28 เปอร์เซ็นต์ และการลดลงของ AUC ของ olmesartan 39 เปอร์เซ็นต์ สังเกตพบผลที่น้อยกว่า คือ การลดลงของ C_{max} และ AUC 4 เปอร์เซ็นต์ และ 15 เปอร์เซ็นต์

ตามลำดับ เมื่อให้ olmesartan medoxomil ก่อน colesevelam hydrochloride อย่างน้อย 4 ชั่วโมง (ดูหัวข้อ 4.5)

Amlodipine (ตัวยาสำคัญของยานอร์มีเทค)

การดูดซึมและการกระจายตัวของยา:

ยา amlodipine จะถูกดูดซึมอย่างช้า ๆ จากทางเดินอาหารและลำไส้ หลังจากรับประทานยาในขนาดการรักษา อาหารที่รับประทานร่วมไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา amlodipine ค่า absolute bioavailability ของตัวยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงประมาณ 64% – 80% ระดับยาขึ้นสูงสุดในพลาสมาหลังจากรับประทานยา 6-12 ชั่วโมง ปริมาณการกระจายประมาณ 20 ลิตร/กก. ค่า pKa ของ amlodipine เท่ากับ 8.6 การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่าประมาณ 98% จับกับโปรตีนในพลาสมา

เมตาบอลิซึมและการขจัดยา:

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกจากพลาสมาตั้งแต่ 35 ถึง 50 ชั่วโมง ยาจะขึ้นถึงระดับคงที่ (steady-state) ในพลาสมาภายหลังจากการให้ยาติดต่อกัน 7 – 8 วัน ยา amlodipine ส่วนใหญ่ถูกทำลายเป็นเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ ประมาณ 60% ของยาที่รับประทานถูกขับออกทางปัสสาวะ ประมาณ 10% อยู่ในรูป amlodipine ที่ไม่เปลี่ยนแปลง

Olmesartan medoxomil และ amlodipine (ตัวยาสำคัญของยานอร์มีเทค)

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี):

ไม่มีข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเด็ก

ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปีหรือสูงกว่า):

ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงพบว่า พื้นที่ใต้กราฟของยา olmesartan ที่ระดับยาคงที่เพิ่มขึ้นประมาณ 35% ในผู้ป่วยสูงอายุ (65 – 75 ปี) และเพิ่มขึ้นประมาณ 44% ในผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า (ดูหัวข้อ 4.2) ซึ่งอย่างน้อยที่สุดอาจจะสัมพันธ์กับการลดลงเฉลี่ยของการทำงานของไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยสูงอายุเท่าเดิม แต่ควรระมัดระวังเมื่อให้ยาในขนาดที่สูงขึ้น

เวลาที่ใช้ในการขึ้นสู่ระดับสูงสุดในพลาสมาของยา amlodipine มีลักษณะเดียวกันระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยหนุ่มสาว การกำจัด amlodipine ในผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มจะลดลง มีผลให้ค่าพื้นที่ใต้กราฟและค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ การเพิ่มของพื้นที่ใต้กราฟและค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาใน

ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) เป็นไปตามที่คาดไว้สำหรับผู้ป่วยสูงอายุในการศึกษา (ดูหัวข้อ 4.4)

ไตทำงานบกพร่อง:

ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง พื้นที่ใต้กราฟของยา olmesartan ที่ระดับยาคงที่เพิ่มขึ้น 62%, 82% และ 179% ในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องระดับน้อย ปานกลาง และรุนแรง ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่สุขภาพดี (ดูหัวข้อ 4.2, 4.4)

amlodipine ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอลิซึมเป็นเมตาบอลิซึมที่ไม่มีฤทธิ์ 10% ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ความเข้มข้นของ amlodipine ในพลาสมาที่เปลี่ยนแปลงไม่สัมพันธ์กับระดับการบกพร่องของไต อาจให้ยาขนาดปกติในผู้ป่วยเหล่านี้ amlodipine ไม่ถูกขับออกจากร่างกายด้วยกระบวนการล้างไต (dialyzable)

ตับทำงานบกพร่อง:

หลังจากรับประทาน olmesartan ครั้งเดียวพบว่า ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องระดับน้อยและปานกลาง จะมีพื้นที่ใต้กราฟสูงกว่ากลุ่มควบคุมสุขภาพดีและมีสภาพร่างกายใกล้เคียงกันประมาณ 6% และ 65% ตามลำดับ ที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา พบว่าปริมาณของ unbound olmesartan ในอาสาสมัครสุขภาพดี และผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องระดับน้อยและปานกลางคือ 0.26, 0.34% และ 0.41% ตามลำดับ หลังจากรับประทานยาหลายครั้ง พบว่าในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องปานกลาง จะมีพื้นที่ใต้กราฟเฉลี่ยของยา olmesartan สูงกว่ากลุ่มควบคุมสุขภาพดีและมีสภาพร่างกายใกล้เคียงกันประมาณ 65% เช่นเดียวกัน ค่าเฉลี่ย C_{max} ของ olmesartan เท่ากันระหว่างกลุ่มที่ตับทำงานบกพร่องและอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่มีการประเมินการใช้ olmesartan medoxomil ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องระดับรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2, 4.4)

การกำจัด amlodipine ลดลงและค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ซึ่งมีผลทำให้เพิ่มพื้นที่ใต้กราฟประมาณ 40% – 60% (ดูหัวข้อ 4.2, 4.4)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

จากข้อมูลความเป็นพิษที่ไม่ใช่ทางคลินิกของตัวยาแต่ละตัว ไม่คาดว่าจะพบการทำให้เกิดความเป็นพิษที่แย่งสำหรับยาผสม เนื่องจากตัวยาแต่ละตัวมีเป้าหมายที่ต่างกัน เช่น olmesartan medoxomil มีเป้าหมายที่ไต และ amlodipine มีเป้าหมายที่หัวใจ

ในการศึกษาความเป็นพิษโดยการให้ยาผสม olmesartan medoxomil/amlodipine หลายครั้งทางปากแก่หนู (rats) เป็นเวลา 3 เดือน สังเกตพบการเปลี่ยนแปลงต่อไปนี้: จำนวนเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลงสัมพันธ์กับค่าบ่งชี้ และไตเปลี่ยนแปลง ซึ่งอาจเกิดจากส่วนของตัวยา olmesartan medoxomil; การเปลี่ยนแปลงในลำไส้เล็ก (luminal dilatation และ diffuse mucosal thickening of the ileum และ colon) ต่อมหมวกไต (การโตเกินของ glomerular cortical cells และ vacuolation of the fascicular cortical cells) และการโตเกินของท่อที่ต่อมเต้านม ซึ่งอาจเกิดจากส่วนของ amlodipine การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่ได้ขัดต่อรายงานใด ๆ และความเป็นพิษของแต่ละตัวยาก่อนหน้านี้ หรือไม่ได้ทำให้เกิดความเป็นพิษใหม่ ไม่พบฤทธิ์ที่เสริมกันของความเป็นพิษ

Olmesartan medoxomil (ตัวยาสำคัญของยานอร์มีเทค)

การศึกษาการเกิดพิษในระยะยาวในหนู (rats) และสุนัขพบว่า ผลของ olmesartan medoxomil คล้ายกับยากลุ่ม AT1 receptor antagonists และ ACE inhibitors: ระดับยูเรียในเลือด (BUN) และ creatinine สูงขึ้น (จากหน้าที่ของไตที่เปลี่ยนไปเนื่องจากการไปปิดกั้น AT1 receptor); น้ำหนักหัวใจลดลง; การลดลงของค่าตัวชี้วัดของเซลล์เม็ดเลือดแดง (erythrocytes, haemoglobin, haematocrit); มีลักษณะจากการตรวจเนื้อเยื่อบ่งชี้ว่ามีการทำลายของไต (รอยโรคที่มีการสร้างใหม่ของเยื่อไต (regenerative lesion of the renal epithelium) การหนาตัวของ basal membrane การโป่งพองของท่อไต) ผลอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ olmesartan medoxomil เหล่านี้ เคยพบว่าเกิดในการศึกษาพรีคลินิกของยากลุ่ม AT1 receptor antagonists และ ACE inhibitors ตัวอื่น และผลอันไม่พึงประสงค์ดังกล่าวนี้จะลดลงได้ถ้าให้รับประทาน sodium chloride พร้อมกันไป

ในสัตว์ทั้งสองชนิด พบว่าฤทธิ์ของ renin ในพลาสมาเพิ่มขึ้นและเซลล์ juxtaglomerular ที่ไตมีขนาดเซลล์ใหญ่ขึ้นและเพิ่มจำนวนขึ้น การเปลี่ยนแปลงนี้เป็นผลที่พบได้เสมอของยาในกลุ่ม ACE inhibitors และ AT1 receptor antagonists และดูเหมือนไม่มีความสัมพันธ์กับทางคลินิก

เช่นเดียวกับยากลุ่ม AT1 receptor antagonists ตัวอื่น พบว่า olmesartan medoxomil เพิ่มอุบัติการณ์ของการแตกหักของโครโมโซมในเนื้อเยื่อเพาะเลี้ยงในหลอดทดลอง แต่จากการศึกษาในสัตว์ทดลองหลายโครงการไม่พบว่ามีผลนี้ ถึงแม้จะให้ยา olmesartan ในขนาดสูงมากถึง 2000 มก./กก. ข้อมูลโดยรวมจากการทดลองอย่างสมบูรณ์ที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบความเป็นพิษต่อพันธุกรรมบ่งชี้ว่า มีโอกาสน้อยมากที่ olmesartan จะเกิดพิษต่อหน่วยพันธุกรรมจากการใช้ยาในทางคลินิก

olmesartan medoxomil ไม่เป็นสารก่อมะเร็งทั้งจากการทดลองในหนูเป็นเวลา 2 ปี หรือในหนู (mice) ซึ่งเป็น transgenic models ที่ทำการทดสอบหาสารก่อมะเร็งที่มีระยะเวลา 6 เดือน 2 โครงการวิจัย

ในการศึกษาผลต่อการสืบพันธุ์ในหนู พบว่า olmesartan medoxomil ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์และไม่มีหลักฐานการเกิดวิรูปของตัวอ่อน เช่นเดียวกับยากลุ่ม angiotensin II antagonists ตัวอื่น พบว่า olmesartan medoxomil ทำให้การรอดชีวิตของลูกหลานสัตว์ลดลง และทำให้การขยายตัวของตัวอ่อน ถ้าสัตว์ทดลองได้รับยาระหว่างมีท้องช่วงท้ายและระยะให้นมตัวอ่อน และเช่นเดียวกับยาลดความดันโลหิตอื่นๆ olmesartan medoxomil มีพิษกับกระต่ายที่มีท้องมากกว่าหนูที่มีท้อง แต่อย่างไรก็ตามไม่มีตัวบ่งชี้ว่ายานี้เป็นพิษกับตัวอ่อน (fetotoxic)

Amlodipine (ตัวยาสำคัญของยานอร์มีเทค)

จากข้อมูลการศึกษาพรีคลินิก ไม่พบว่ามีอันตรายที่เฉพาะเจาะจงต่อมนุษย์จากการศึกษาตั้งเดิมด้านความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา ความเป็นพิษจากการให้ยาหลายครั้ง ความเป็นพิษทางพันธุกรรม และโอกาสเกิดมะเร็ง การศึกษาในสัตว์ที่เกี่ยวข้องกับการสืบพันธุ์ในหนู (rats) ที่ได้รับยาขนาดสูง พบการคลอดช้ากว่ากำหนด คลอดลำบากและลูกในท้องและการรอดชีวิตผิดปกติ

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

เม็ดยา (Tablet core):

Starch, pregelatinised maize

Silicified microcrystalline cellulose (microcrystalline cellulose with colloidal silicon dioxide)

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

สารเคลือบเม็ดยา (Tablet coat):

Polyvinyl alcohol

Macrogol 3350

Talc

Titanium dioxide (E171)

Iron (III) oxide yellow (E172) (ยาเม็ดเคลือบฟิล์มนอร์มีเทค 5 มก./40 มก. และ 10 มก./40 มก. เท่านั้น)

Iron (III) oxide red (E172) (ยาเม็ดเคลือบฟิล์มนอร์มีเทค 10 มก./40 มก. เท่านั้น)

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่เกี่ยวข้อง

6.3 อายุของยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผง OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blister

ขนาดบรรจุ: กล่องละ 30 ยาเม็ดเคลือบ

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

8. เลขทะเบียนตำรับยา

ยาเม็ดนอร์มีเทค 5 มก./20 มก.: เลขทะเบียนที่ 2C 9/57 (N)

ยาเม็ดนอร์มีเทค 5 มก./40 มก.: เลขทะเบียนที่ 2C 10/57 (N)

ยาเม็ดนอร์มีเทค 10 มก./40 มก.: เลขทะเบียนที่ 2C 11/57 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

22 กันยายน 2557

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

9 สิงหาคม 2567

คำเตือน

1. ห้ามใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์
2. ถ้าหากมีอาการซึมลง หรือคลื่นไส้ อาเจียน ให้ปรึกษาแพทย์
3. หากใช้ยานี้แล้วเกิดอาการบวมของใบหน้า ลิ้น กล่องเสียง หรือหายใจลำบาก ให้หยุดยาและรีบปรึกษาแพทย์ทันที
4. ยานี้อาจทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

LPD Title: Amlodipine and Olmesartan medoxomil (Daiichi-WR)

LPD rev no.: 6.1

LPD Date: August 09, 2024

Country: Thailand

Reference CDS ver: 9.1; date: May 2020

5. ยานี้อาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับโปแตสเซียมหรือยาขับปัสสาวะชนิดรักษาระดับโปแตสเซียม (Potassium sparing diuretics)

LPD Revision No.: 6.1

LPD Date: August 09, 2024

Country: Thailand