

NORVASC is a type of medicine known as a calcium channel blocker (CCB). It is used to treat high blood pressure (hypertension) and a type of chest pain called angina. It can be used by itself or with other medicines to treat these conditions.

High Blood Pressure (hypertension)

High blood pressure comes from blood pushing too hard against your blood vessels. NORVASC relaxes your blood vessels, which lets your blood flow more easily and helps lower your blood pressure. Drugs that lower blood pressure lower your risk of having a stroke or heart attack.

Angina

Angina is a pain or discomfort that keeps coming back when part of your heart does not get enough blood. Angina feels like a pressing or squeezing pain, usually in your chest under the breastbone. Sometimes you can feel it in your shoulders, arms, neck, jaws, or back. NORVASC can relieve this pain.

NORVASC はカルシウム拮抗薬 (CCB) として知られる薬の一種です。高血圧や狭心症と呼ばれる胸痛の一種の治療に用いられる。単独で使用することも、他の薬と併用して使用することもできます。

高血圧

血圧が高いのは、血管に血液が強く押しつけすぎているからです。NORVASC は血管を弛緩させ、血液の流れを良くして血圧を下げます。血圧を下げる薬は、脳卒中や心臓発作のリスクを低下させます。

アングイナ

狭心症は、心臓の一部に十分な血液が供給されないときに再発する痛みや不快感です。狭心症は圧迫感や締めつけられるような痛みで、通常は胸の胸骨の下に起こります。肩、腕、首、顎、背中に感じる場合があります。NORVASC はこの痛みを和らげることができます。

What are the possible side effects of NORVASC?

NORVASC may cause the following side effects. Most side effects are mild or moderate:

swelling of your legs or ankles

tiredness, extreme sleepiness

stomach pain, nausea

dizziness

flushing (hot or warm feeling in your face)

arrhythmia (irregular heartbeat)

heart palpitations (very fast heartbeat)

muscle rigidity, tremor and/or abnormal muscle movement

It is rare, but when you first start taking NORVASC or increase your dose, you may have a heart attack or your angina may get worse. If that happens, call your doctor right away or go directly to a hospital emergency room.

Tell your doctor if you are concerned about any side effects you experience. These are not all the possible side effects of NORVASC. For a complete list, ask your doctor or pharmacist.

NORVASC で起こりうる副作用は何ですか?

次のような副作用があらわれることがあります。ほとんどの副作用は軽度または中等度です。

脚や足首のむくみ

疲労、極度の眠気

胃痛、吐き気

目まい

フラッシュ(あなたの顔の熱いまたは暖かい感覚)

不整脈(不整脈)

動悸(非常に速い心拍)

筋硬直、振戦、筋肉の異常運動

まれではありますが、本剤の服用を始めたときや服用量を増やしたときに、心臓発作を起こしたり、狭心症が悪化することがあります。その場合は、すぐに医師に電話するか、直接病院の救急室に行ってください。

副作用が気になる場合は医師に相談してください。本剤の副作用については、このようなことはありませんので、必ず医師または薬剤師に相談してください。

DESCRIPTION

NORVASC is the besylate salt of amlodipine, a long-acting calcium channel blocker.

Amlodipine besylate is chemically described as 3-Ethyl-5-methyl

(±)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-

chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulphonate. Its empirical formula is $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$, and its structural formula is:

NORVASC® (amlodipine besylate) - Structural Formula Illustration

Amlodipine besylate is a white crystalline powder with a molecular weight of 567.1. It is slightly soluble in water and sparingly soluble in ethanol. NORVASC (amlodipine besylate)

Tablets are formulated as white tablets equivalent to 2.5, 5, and 10 mg of amlodipine for oral administration. In addition to the active ingredient, amlodipine besylate, each tablet contains the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate anhydrous, sodium starch glycolate, and magnesium stearate.

説明

本剤は、持続性カルシウム拮抗薬アムロジピンのベシル酸塩である。

ベシル酸アムロジピンは、化学的には、3-エチル-5-メチル (±) -2- [(2-アミノエトキシ) メチル]-4-(2-クロロフェニル) -1, 4-ジヒドロ-6-メチル-3, 5-ピリジンジカルボキシレート、モノベンゼンスルホネートとして記載される。その実験式は $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ であり、その構造式は次のとおりである。

NORVASC® (ベシル酸アムロジピン)-構造式の図

本品は白色の結晶性の粉末で、分子量は 567.1 で、水に溶けにくく、エタノールにやや溶けにくい。本剤(ベシル酸アムロジピン)は、アムロジピンとして 2.5、5 及び 10 mg に対応する白色の経口投与用錠剤である。本剤は、有効成分のアムロジピンベシル酸塩のほか、微結晶セルロース、無水二塩基性リン酸カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを有効成分とする。

INDICATIONS

Hypertension

NORVASC® is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes including NORVASC.

Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than one drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).

Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular

mortality also have been seen regularly.

表示

高血圧

NORVASC®は高血圧の治療に適応され、血圧を低下させる。血圧を低下させると、致死のおよび非致死の心血管イベント、主に脳卒中および心筋梗塞のリスクが低下する。これらの有益性は、NORVASCを含む様々な薬理学的クラスの降圧薬の対照試験で認められている。

高血圧の管理は、必要に応じて脂質管理、糖尿病管理、抗血栓療法、禁煙、運動、およびナトリウム摂取制限を含む包括的な心血管リスク管理の一部であるべきである。多くの患者は血圧目標を達成するために複数の薬物を必要とする。目標および管理に関する具体的な助言については、全国高血圧教育プログラムの高血圧の予防、発見、評価、治療に関する全国合同委員会 (JNC) のガイドラインなど、公表されているガイドラインを参照のこと。

さまざまな薬理学的クラスから作用機序の異なる多数の降圧薬が心血管疾患の罹患率および死亡率を低下させることがランダム化比較試験で示されており、これらの有益性の主な原因は血圧低下であり、薬物の他の薬理学的特性によるものではないと結論できる。最大かつ最も一貫した心血管転帰の有益性は脳卒中リスクの低下であるが、心筋梗塞および心血管死亡率の低下も定期的に認められている。

Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (for example, patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal.

Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy.

NORVASC may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.

収縮期血圧または拡張期血圧の上昇は心血管リスクを増大させ、mmHg当たりの絶対リスクの増大は血圧が高いほど大きいため、重度の高血圧をわずかに低下させても実質的な有益性が得られる。血圧低下による相対的なリスク低下は、絶対リスクが異なる集団間でほぼ同じであるため、絶対的な有益性は高血圧とは無関係に高リスクの患者の方が大きく(例えば、糖尿病や高脂血症の患者)、このような患者では、より積極的な治療により血圧目標を低下させることで有益性が得られると予想される。

降圧薬の中には、黒人患者における血圧に対する作用がより小さいもの(単独療法として)があり、また多くの降圧薬には、追加的に承認された効能および効果(狭心症、心不全、糖尿病性腎症など)がある。これらの考慮事項が治療法の選択の指針となりうる。

本剤は単独又は他の降圧剤と併用して使用することができる。

Coronary Artery Disease (CAD)

Chronic Stable Angina

NORVASC is indicated for the symptomatic treatment of chronic stable angina. NORVASC may be used alone or in combination with other antianginal agents.

Vasospastic Angina (Prinzmetal's or Variant Angina)

NORVASC is indicated for the treatment of confirmed or suspected vasospastic angina.

NORVASC may be used as monotherapy or in combination with other antianginal agents.

Angiographically Documented CAD

In patients with recently documented CAD by angiography and without heart failure or an ejection fraction <40%, NORVASC is indicated to reduce the risk of hospitalization for angina and to reduce the risk of a coronary revascularization procedure.

冠動脈疾患 (CAD)

慢性安定狭心症

NORVASC は慢性安定狭心症の対症療法に適応となる。NORVASC は単独または他の抗狭心症薬との併用で使用できる。

血管攣縮性狭心症(プリンツメタルまたは異形狭心症)

血管攣縮性狭心症が確定または疑われる場合の治療には NORVASC が適応となる。単独または他の抗狭心症薬との併用が可能である。

血管造影で記録された CAD

血管造影により冠動脈疾患が最近確認され、心不全または駆出率<40%の患者では、狭心症による入院のリスクを低下させ、冠動脈血行再建術のリスクを低下させるために NORVASC が適応となる。

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Adults

The usual initial antihypertensive oral dose of NORVASC is 5 mg once daily, and the maximum dose is 10 mg once daily.

Small, fragile, or elderly patients, or patients with hepatic insufficiency may be started on 2.5 mg once daily and this dose may be used when adding NORVASC to other antihypertensive

therapy.

Adjust dosage according to blood pressure goals. In general, wait 7 to 14 days between titration steps. Titrate more rapidly, however, if clinically warranted, provided the patient is assessed frequently.

Angina

The recommended dose for chronic stable or vasospastic angina is 5–10 mg, with the lower dose suggested in the elderly and in patients with hepatic insufficiency. Most patients will require 10 mg for adequate effect.

Coronary Artery Disease

The recommended dose range for patients with coronary artery disease is 5–10 mg once daily. In clinical studies, the majority of patients required 10 mg [see Clinical Studies].

Children

The effective antihypertensive oral dose in pediatric patients ages 6–17 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 CLINICAL PHARMACOLOGY, Clinical Studies].

用法・用量

大人

通常、降圧剤として1日5 mg から開始し、最高用量は10 mg までとする。

また、小人、虚弱者、高齢者、肝不全患者には、本剤2.5 mg を1日1回投与し、他の降圧剤に本剤を併用することがある。

目標血圧に応じて適宜増減されます。通常、滴定の間隔は7~14日置く。しかしながら、臨床的に必要とされる場合は、頻回に評価されれば、より迅速に漸増する。

アンギナ

慢性安定狭心症または血管攣縮性狭心症に対する推奨用量は5~10 mg であり、高齢者および肝不全患者では低用量が推奨される。ほとんどの患者は、十分な効果を得るために10 mg を必要とする。

冠動脈疾患

冠動脈疾患患者に対する推奨用量は5~10 mg、1日1回である。臨床試験では、大多数の患者が10 mg [臨床試験を参照]を必要とした。

子

6~17歳の小児患者における有効な降圧薬の経口投与量は、2.5 mg~5 mg、一日一回である。小児[臨床薬理試験、臨床試験を参照]では、5 mg/日を超える用量は検討されていない。

HOW SUPPLIED

Dosage Forms And Strengths

Tablets: 2.5 mg white, diamond, flat-faced, beveled edged, with “NORVASC” on one side and “2.5” on the other
Tablets: 5 mg white, elongated octagon, flat-faced, beveled edged, with “NORVASC” on one side and “5” on the other
Tablets: 10 mg white, round, flat-faced, beveled edge, with “NORVASC” on one side and “10” on the other

Storage And Handling

2.5 mg Tablets

NORVASC – 2.5 mg Tablets (amlodipine besylate equivalent to 2.5 mg of amlodipine per tablet) are supplied as white, diamond, flat-faced, beveled edged engraved with “NORVASC” on one side and “2.5” on the other side and supplied as follows:

NDC 0069-1520-68 Bottle of 90

5 mg Tablets

NORVASC – 5 mg Tablets (amlodipine besylate equivalent to 5 mg of amlodipine per tablet) are white, elongated octagon, flat-faced, beveled edged engraved with both “NORVASC” and “5” on one side and plain on the other side and supplied as follows:

NDC 0069-1530-68 Bottle of 90

NDC 0069-1530-41 Unit Dose package of 100

NDC 0069-1530-72 Bottle of 300

10 mg Tablets

NORVASC – 10 mg Tablets (amlodipine besylate equivalent to 10 mg of amlodipine per tablet) are white, round, flat-faced, beveled edged engraved with both “NORVASC” and “10” on one side and plain on the other side and supplied as follows:

NDC 0069-1540-68 Bottle of 90

NDC 0069-1540-41 Unit Dose package of 100

Storage

Store bottles at controlled room temperature, 59° to 86°F (15° to 30°C) and dispense in tight, lightresistant containers (USP).

Distributed by: Pfizer Labs, Division of Pfizer Inc., NY, NY 10017. Revised: Nov 2017

供給方法

剤型と効能

錠剤:2.5 mg ホワイト,ダイヤモンド,平らな面をした,縁が傾斜しており,片側に「NORVASC」,他方に「2.5」を有する錠剤:5 mg ホワイト,細長い八角形,平らな面をした,縁が傾斜しており,片側に「NORVASC」,他方に「5」を有する錠剤:10 mg ホワイト,丸形,平らな面をした,縁が傾斜しており,片側に「NORVASC」,他方に「10」を有する錠剤

保管と取り扱い

2.5 mg 錠

NORVASC–2.5 mg 錠(アムロジピン錠 2.5 mg に相当するアムロジピンベシル酸塩)は、片面に「NORVASC」、もう片面に「2.5」の文字が彫られた白色、ダイヤモンド、平坦面、面取りが施された縁取りが施され、以下のように供給される:

NDC 0069-1520-68 90 のボトル

5 mg 錠

NORVASC–5 mg 錠(ベシル酸アムロジピン 1 錠中アムロジピン 5 mg 相当)は、白色の細長い八角形で、片面に「NORVASC」と「5」の文字が刻まれ、もう片面には平たい縁取りの面取りがされており、以下のように供給される:

NDC 0069-1530-68 90 瓶

NDC 0069-1530-41 100 単位服用パッケージ

NDC 0069-1530-72 300 瓶

10 mg 錠

NORVASC–10 mg 錠(アムロジピン錠 10 mg に相当するアムロジピンベシル酸塩)は、片面に「NORVASC」及び「10」の文字が、裏面に「無地」の文字がそれぞれ彫られた、白色の丸平面体の縁取りで、下記のようになっています:

NDC 0069-1540-68 90 瓶

NDC 0069-1540-41 100 単位服用パッケージ

ストレージ

ボトルは室温を 59°F~86°F (15~30°C)に調節して保管し、遮光した気密容器 (USP) に分注します。

配布者:ファイザー Labs, Division of ファイザー Inc., NY 10017,改訂:Nov 2017

SIDE EFFECTS

Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

NORVASC has been evaluated for safety in more than 11,000 patients in U.S. and foreign clinical trials. In general, treatment with NORVASC was well-tolerated at doses up to 10 mg daily. Most adverse reactions reported during therapy with NORVASC were of mild or moderate severity. In controlled reactions reported during therapy with NORVASC were of mild or moderate severity. In controlled clinical trials directly comparing NORVASC (N=1730) at doses up to 10 mg to placebo (N=1250), discontinuation of NORVASC because of adverse reactions was required in only about 1.5% of patients and was not significantly different from placebo (about 1%). The most commonly reported side effects more frequent than placebo are reflected in the table below. The incidence (%) of side effects that occurred in a dose related manner are as follows:

Other adverse reactions that were not clearly dose related but were reported with an incidence greater than 1.0% in placebo-controlled clinical trials include the following:

For several adverse experiences that appear to be drug and dose related, there was a greater incidence in women than men associated with amlodipine treatment as shown in the following table:

側面効果

臨床試験の経験

臨床試験は非常に多様な条件下で行われるため、ある薬物の臨床試験で認められた副作用の発現率を他の薬物の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、実際に認められた発現率を反映していない可能性がある。

本剤の安全性は、国内外の臨床試験において 11,000 例以上の患者さんを対象に評価されています。一般に、NORVASC による治療は 10 mg/日までの用量で忍容性が良好であった。本剤投与中に報告された副作用は、ほとんどが軽度又は中等度であった。NORVASC による治療中に報告された制御された反応では、軽度または中等度であった。NORVASC (1730 例) を 10 mg までの用量でプラセボと直接比較した比較臨床試験 (1250 例) において、副作用による NORVASC の中止が必要とされた患者は約 1.5%のみであり、プラセボとの有意差は認められなかった(約 1%)。プラセボよりも頻繁に報告される最も一般的な副作用を以下の表に示します。用量依存的に発現した副作用の発現割合 (%) は以下のとおりであった。

プラセボ対照臨床試験で発現率が 1.0%を超える用量相関性が明らかではないが報告されたその他の副作用には、以下のものがある:

薬物および用量に関連していると思われるいくつかの有害事象については、次の表に示すように、

アムロジピン治療に関連して女性の方が男性より発生率が高かった：

The following events occurred in <1% but >0.1% of patients in controlled clinical trials or under conditions of open trials or marketing experience where a causal relationship is uncertain; they are listed to alert the physician to a possible relationship:

Cardiovascular: arrhythmia (including ventricular tachycardia and atrial fibrillation), bradycardia, chest pain, peripheral ischemia, syncope, tachycardia, vasculitis.

Central and Peripheral Nervous System: hypoesthesia, neuropathy peripheral, paresthesia, tremor, vertigo.

Gastrointestinal: anorexia, constipation, dysphagia, diarrhea, flatulence, pancreatitis, vomiting, gingival hyperplasia.

General: allergic reaction, asthenia, back pain, hot flushes, malaise, pain, rigors, weight gain, weight decrease.

Musculoskeletal System: arthralgia, arthrosis, muscle cramps, myalgia.

Psychiatric: sexual dysfunction (male and female), insomnia, nervousness, depression, abnormal dreams, anxiety, depersonalization.

Respiratory System: dyspnea, epistaxis.

Skin and Appendages : angioedema, erythema multiforme, pruritus, rash, rash erythematous, rash maculopapular.

Special Senses : abnormal vision, conjunctivitis, diplopia, eye pain, tinnitus.

Urinary System: micturition frequency, micturition disorder, nocturia.

Autonomic Nervous System: dry mouth, sweating increased.

Metabolic and Nutritional: hyperglycemia, thirst.

Hemopoietic: leukopenia, purpura, thrombocytopenia.

一般臨床試験又は因果関係が不明確な一般臨床試験若しくは製造販売後の使用経験において、<1%~> 0.1%の患者に以下の事象が認められた。医師に関係の可能性を警告するためにリストされます。

心血管:不整脈(心室頻拍、心房細動を含む),徐脈,胸痛,末梢虚血,失神,頻脈,血管炎。

中枢・末梢神経系:知覚鈍麻,末梢神経障害,知覚異常,振戦,回轉性めまい。

消化管:食欲不振,便秘,嚥下障害,下痢,鼓腸,脾炎,嘔吐,歯肉増殖症。

一般:アレルギー反応、無力症、背部痛 1、ほてり、倦怠感、疼痛、硬直、体重増加、体重減少。

筋骨格系:関節痛,関節症,筋痙攣, 1 筋痛。

精神的:性機能障害(male 1 およびメス),不眠症,神経質,抑うつ,異常な夢,不安,離人感。

呼吸器系:呼吸困難, 1 回の鼻出血。

皮膚および付属器:血管性浮腫,多形紅斑,そう痒,発疹,紅斑性発疹,斑状丘疹状発疹。

特殊感覚:視力異常,結膜炎,複視,眼痛,耳鳴。

泌尿器系:頻尿,排尿障害,夜間頻尿。

自律神経系:口渇,発汗増加。

代謝および栄養:高血糖,口渇。

造血:白血球減少,紫斑,血小板減少。

NORVASC therapy has not been associated with clinically significant changes in routine laboratory tests. No clinically relevant changes were noted in serum potassium, serum glucose, total triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol, uric acid, blood urea nitrogen, or creatinine.

In the CAMELOT and PREVENT studies [see Clinical Studies], the adverse event profile was similar to that reported previously (see above), with the most common adverse event being peripheral edema.

NORVASC 療法によるルーチンの臨床検査値の臨床的に有意な変化は認められていない。血清カリウム、血清グルコース、総トリグリセリド、総コレステロール、HDL コレステロール、尿酸、血中尿素窒素及びクレアチニンに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

CAMELOT 試験と PREVENT 試験[臨床試験を参照]では、有害事象のプロファイルは以前に報告

されたものと類似しており(上記を参照)、最も一般的な有害事象は末梢浮腫であった。

Postmarketing Experience

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

The following postmarketing event has been reported infrequently where a causal relationship is uncertain: gynecomastia. In postmarketing experience, jaundice and hepatic enzyme elevations (mostly consistent with cholestasis or hepatitis), in some cases severe enough to require hospitalization, have been reported in association with use of amlodipine.

Postmarketing reporting has also revealed a possible association between extrapyramidal disorder and amlodipine.

NORVASC has been used safely in patients with chronic obstructive pulmonary disease, wellcompensated congestive heart failure, coronary artery disease, peripheral vascular disease, diabetes mellitus, and abnormal lipid profiles.

市販後の使用経験

これらの反応は不確実な規模の集団から自発的に報告されるため、その頻度を確実に推定したり、薬物曝露との因果関係を確立したりすることは必ずしも可能ではない。

因果関係の不明な市販後の事象として、女性化乳房が報告されていることは少ない。製造販売後の使用経験において、アムロジピンの使用により、黄疸、肝酵素上昇(ほとんど胆汁鬱滞または肝炎と一致する)が報告されており、入院が必要な症例も報告されている。

市販後の報告では、錐体外路障害とアムロジピンとの関連の可能性も明らかにされている。

NORVASC は、慢性閉塞性肺疾患、十分に代償されたうっ血性心不全、冠動脈疾患、末梢血管疾患、糖尿病および異常な脂質プロファイルを有する患者において安全に使用されている。

DRUG INTERACTIONS

Impact Of Other Drugs On Amlodipine

CYP3A Inhibitors

Co-administration with CYP3A inhibitors (moderate and strong) results in increased systemic exposure to amlodipine and may require dose reduction. Monitor for symptoms of hypotension and edema when amlodipine is co-administered with CYP3A inhibitors to determine the need for dose adjustment [see CLINICAL PHARMACOLOGY].

CYP3A Inducers

No information is available on the quantitative effects of CYP3A inducers on amlodipine. Blood pressure should be closely monitored when amlodipine is co-administered with CYP3A inducers.

Sildenafil

Monitor for hypotension when sildenafil is co-administered with amlodipine [see CLINICAL PHARMACOLOGY].

Impact Of Amlodipine On Other Drugs

Simvastatin

Co-administration of simvastatin with amlodipine increases the systemic exposure of simvastatin. Limit the dose of simvastatin in patients on amlodipine to 20 mg daily [see CLINICAL PHARMACOLOGY].

Immunosuppressants

Amlodipine may increase the systemic exposure of cyclosporine or tacrolimus when co-administered. Frequent monitoring of trough blood levels of cyclosporine and tacrolimus is recommended and adjust the dose when appropriate [see CLINICAL PHARMACOLOGY].

薬物相互作用

アムロジピンに対する他の薬剤の影響

CYP 3 A 阻害薬

CYP 3 A 阻害薬(適度で強い)との併用は、アムロジピンへの全身曝露を増加させ、減量を必要とすることがある。アムロジピンを CYP 3 A 阻害薬と併用する場合は、低血圧および浮腫の症状をモニタリングし、用量調節の必要性を判断する[臨床薬理を参照]。

CYP 3 A 誘導薬

アムロジピンに対する CYP 3 A 誘導剤の定量的効果に関する情報は入手できなかった。アムロジピンを CYP 3 A 誘導剤と併用する場合は、血圧を注意深く監視すべきである。

シルデナフィル

シルデナフィルをアムロジピン[臨床薬理を参照]と併用する場合は、低血圧をモニタリングする。

アムロジピンが他の薬剤に及ぼす影響

シンバスタチン

シンバスタチンとアムロジピンの併用は、シンバスタチンの全身曝露を増加する。アムロジピン投与中の患者におけるシンバスタチンの用量は 20 mg/日[臨床薬理を参照]に制限する。

免疫抑制薬

アムロジピンとタクロリムスを併用すると、シクロスポリンやタクロリムスの全身曝露量が増加する可能性がある。シクロスポリンおよびタクロリムスの血中トラフ濃度を頻回にモニタリングする

ことが推奨され,適切な場合は用量を調整する[臨床薬理を参照]。

WARNINGS

Included as part of the PRECAUTIONS section.

PRECAUTIONS

Hypotension

Symptomatic hypotension is possible, particularly in patients with severe aortic stenosis. Because of the gradual onset of action, acute hypotension is unlikely.

Increased Angina Or Myocardial Infarction

Worsening angina and acute myocardial infarction can develop after starting or increasing the dose of NORVASC, particularly in patients with severe obstructive coronary artery disease.

Patients With Hepatic Failure

Because NORVASC is extensively metabolized by the liver and the plasma elimination half-life ($t_{1/2}$) is 56 hours in patients with impaired hepatic function, titrate slowly when administering NORVASC to patients with severe hepatic impairment.

Nonclinical Toxicology

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment Of Fertility

Rats and mice treated with amlodipine maleate in the diet for up to two years, at concentrations calculated to provide daily dosage levels of 0.5, 1.25, and 2.5 amlodipine mg/kg/day, showed no evidence of a carcinogenic effect of the drug. For the mouse, the highest dose was, on a mg/m² basis, similar to the maximum recommended human dose of 10 mg amlodipine/day.² For the rat, the highest dose was, on a mg/m² basis, about twice the maximum recommended human dose.²

Mutagenicity studies conducted with amlodipine maleate revealed no drug related effects at either the gene or chromosome level.

There was no effect on the fertility of rats treated orally with amlodipine maleate (males for 64 days and females for 14 days prior to mating) at doses up to 10 mg amlodipine/kg/day (8 times the maximum recommended human dose² of 10 mg/day on a mg/m² basis).

警告

使用上の注意に含まれています。

使用上の注意

低血圧

特に重度の大動脈弁狭窄患者では,症候性低血圧の可能性がある。作用が徐々に発現するため,急性

低血圧の可能性は低い。

狭心症または心筋梗塞の増加

特に重度の閉塞性冠動脈疾患患者では、本剤の投与開始又は増量後に悪化する狭心症及び急性心筋梗塞があらわれることがある。

肝不全患者

肝機能障害患者では、NORVASC は肝臓で代謝されることが多く、血漿中消失半減期 (t 1/2) は 56 時間であることから、重度の肝機能障害患者に投与する場合は緩徐に漸増する。

非臨床毒性試験

発がん性、変異原性、生殖障害

マレイン酸アムロジピン 0.5、1.25、2.5 mg/kg/日を毎日投与するように計算された濃度で、マレイン酸アムロジピンを最長二年間混餌投与したラットおよびマウスでは、アムロジピンの発がん作用の証拠は示されなかった。マウスに対する最高用量は、mg/m² ベースで、ヒトに対する最大推奨用量であるアムロジピン 10 mg/日とほぼ同じであった。2 ラットにおける最高用量は、mg/m² ベースでヒトの最大推奨用量の約 2 倍であった。2

マレイン酸アムロジピンを用いて実施された変異原性試験では、遺伝子レベルでも染色体レベルでも薬物関連の影響は認められなかった。

マレイン酸アムロジピン(雄は交配前 64 日間、雌は交配前 14 日間)を 10 mg/kg/日(ヒトにおける最大推奨用量の 8 倍 2 mg/m² 換算で 10 mg/日)まで経口投与したラットの受胎能に対する影響はなかった。

Use In Specific Populations

Pregnancy

Risk Summary

The limited available data based on post-marketing reports with NORVASC use in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled hypertension in pregnancy [see Clinical Considerations]. In animal reproduction studies, there was no evidence of adverse developmental effects when pregnant rats and rabbits were treated orally with amlodipine maleate during organogenesis at doses approximately 10 and 20-times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. However for rats, litter size was significantly decreased (by about 50%) and the number of intrauterine deaths was significantly increased (about 5-fold). Amlodipine has been shown to prolong both the gestation period and the duration of labor in rats at this dose [see Data].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other

adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%–4% and 15%–20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal And/Or Embryo/Fetal Risk

Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.

特定の集団での使用

妊娠

リスクの概要

妊娠中の NORVASC 使用に関する市販後報告に基づく限られた利用可能なデータは、重大な先天異常および流産の薬物関連リスクを知らせるには十分ではない。妊娠中のコントロール不良の高血圧と関連する母体および胎児へのリスクがある[臨床的考慮事項を参照]。動物生殖試験では、妊娠ラットとウサギに器官形成期にマレイン酸アムロジピンをヒトの最大推奨用量 (MRHD) のそれぞれ約 10 と 20 倍の用量で経口投与したが、有害な発生影響の証拠はなかった。しかし、ラットでは一腹仔数が有意に減少し(約 50%)、子宮内死亡数が有意に増加した(約 5 倍)。アムロジピンはこの用量[「データ」を参照]でラットの妊娠期間と分娩期間を延長することが示されている。

対象集団における重大な先天異常および流産の推定背景リスクは不明である。全ての妊娠は、先天異常、喪失または他の有害転帰の背景リスクを有する。米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常および流産の推定バックグラウンドリスクは、それぞれ 2%~4% および 15%~20% である。

臨床的考慮事項

疾患関連の母体および/または胚/胎児リスク

妊娠中の高血圧は、子癇前症、妊娠糖尿病、早産、および分娩合併症(例、帝王切開および分娩後出血の必要性)の母体リスクを増大させる。高血圧は胎児の子宮内発育不全および子宮内死亡のリスクを増大させる。高血圧の妊婦は注意深くモニタリングし、それに応じて管理すべきである。

Data

Animal Data

No evidence of teratogenicity or other embryo/fetal toxicity was found when pregnant rats and rabbits were treated orally with amlodipine maleate at doses up to 10 mg amlodipine/kg/day

(approximately 10 and 20 times the MRHD based on body surface area, respectively) during their respective periods of major organogenesis. However for rats, litter size was significantly decreased (by about 50%) and the number of intrauterine deaths was significantly increased (about 5-fold) in rats receiving amlodipine maleate at a dose equivalent to 10 mg amlodipine/kg/day for 14 days before mating and throughout mating and gestation. Amlodipine maleate has been shown to prolong both the gestation period and the duration of labor in rats at this dose.

Lactation

Risk Summary

Limited available data from a published clinical lactation study reports that amlodipine is present in human milk at an estimated median relative infant dose of 4.2%. No adverse effects of amlodipine on the breastfed infant have been observed. There is no available information on the effects of amlodipine on milk production.

Pediatric Use

NORVASC (2.5 to 5 mg daily) is effective in lowering blood pressure in patients 6 to 17 years [see Clinical Studies].

Effect of NORVASC on blood pressure in patients less than 6 years of age is not known.

データ

動物データ

妊娠ラットとウサギに 10 mg/kg/日(体表面積比で MRHD の約 10 倍、約 20 倍)までのマレイン酸アムロジピンを主要器官形成期に経口投与した場合、催奇形性や他の胚/胎児毒性の証拠は認められなかった。しかし、ラットでは、マレイン酸アムロジピン 10 mg/kg/日に相当する用量を交配前 14 日間、並びに交配及び妊娠期間を通じて投与した場合、一腹仔数は有意に減少し(約 50%)、子宮内死亡数は有意に増加した(約 5 倍)。マレイン酸アムロジピンはこの用量でラットの妊娠期間と分娩期間を延長することが示されている。

乳汁分泌

リスクの概要

公開された臨床授乳研究からの限られた利用可能なデータは、アムロジピンが推定される相対的乳児用量の中央値 4.2%でヒトの母乳中に存在することを報告している。母乳栄養乳児に対するアムロジピンの有害作用は観察されていない。アムロジピンの乳汁産生への影響に関する情報は得られていない。

小児への使用

NORVASC (2.5~5 mg/日)は 6 歳から 17 歳の患者[臨床試験を参照]の血圧を下げるのに有効である。

6歳未満の患者における血圧に対する NORVASC の効果は不明である。

Geriatric Use

Clinical studies of NORVASC did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. Elderly patients have decreased clearance of amlodipine with a resulting increase of AUC of approximately 40–60%, and a lower initial dose may be required [see DOSAGE AND ADMINISTRATION].

高齢者への使用

NORVASC の臨床試験では、65歳以上の被験者について、若年被験者と異なる反応を示すかどうかを明らかにするための十分な数の被験者が含まれていなかった。他の報告された臨床経験では、高齢患者と若年患者の反応の差は確認されていない。一般に、高齢者では、肝機能、腎機能又は心機能の低下、合併症又は他の薬物療法の発現頻度が高いことを考慮して、通常は投与範囲の下限から投与量を選択するなど、慎重に投与量を選択する必要がある。高齢患者ではアムロジピンのクリアランスが低下しており、その結果 AUC が約 40~60%上昇するため、より低い初期用量が必要となる場合がある[用法・用量参照]。

OVERDOSE

Overdosage might be expected to cause excessive peripheral vasodilation with marked hypotension and possibly a reflex tachycardia. In humans, experience with intentional overdosage of NORVASC is limited.

Single oral doses of amlodipine maleate equivalent to 40 mg amlodipine/kg and 100 mg amlodipine/kg in mice and rats, respectively, caused deaths. Single oral amlodipine maleate doses equivalent to 4 or more mg amlodipine/kg or higher in dogs (11 or more times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis) caused a marked peripheral vasodilation and hypotension.

If massive overdose should occur, initiate active cardiac and respiratory monitoring. Frequent blood pressure measurements are essential. Should hypotension occur, provide cardiovascular support including elevation of the extremities and the judicious administration of fluids. If hypotension remains unresponsive to these conservative measures, consider administration of vasopressors (such as phenylephrine) with attention to circulating volume and urine output. As NORVASC is highly protein bound, hemodialysis is not likely to be of benefit.

オーバーロード

過量投与は著明な低血圧と反射性頻脈を伴う過度の末梢血管拡張を引き起こすことが予想される。

ヒトにおいて、NORVASC の意図的な過量投与の経験は限られている。

マウスにアムロジピン 40 mg/kg、ラットにアムロジピン 100 mg/kg 相当のマレイン酸アムロジピンを単回経口投与したところ、死亡が認められた。イヌにマレイン酸アムロジピン 4 mg/kg 以上 (mg/m² ベースでヒトの最大推奨用量の 11 倍以上)を単回経口投与したところ、著明な末梢血管拡張及び低血圧が認められた。

大量の過剰摂取が生じた場合は、積極的な心臓および呼吸のモニタリングを開始する。頻回の血圧測定が不可欠である。低血圧が生じた場合には、四肢の挙上および慎重な輸液を含む心血管補助を行う。低血圧がこれらの保存的治療に反応しないままである場合は、循環血液量および尿量に注意して、昇圧薬(フェニレフリンなど)の投与を考慮する。NORVASC は蛋白結合性が高いため、血液透析は有益ではないと考えられる。

CONTRAINDICATIONS

NORVASC is contraindicated in patients with known sensitivity to amlodipine.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism Of Action

Amlodipine is a dihydropyridine calcium antagonist (calcium ion antagonist or slow-channel blocker) that inhibits the transmembrane influx of calcium ions into vascular smooth muscle and cardiac muscle. Experimental data suggest that amlodipine binds to both dihydropyridine and nondihydropyridine binding sites. The contractile processes of cardiac muscle and vascular smooth muscle are dependent upon the movement of extracellular calcium ions into these cells through specific ion channels. Amlodipine inhibits calcium ion influx across cell membranes selectively, with a greater effect on vascular smooth muscle cells than on cardiac muscle cells. Negative inotropic effects can be detected in vitro but such effects have not been seen in intact animals at therapeutic doses. Serum calcium concentration is not affected by amlodipine. Within the physiologic pH range, amlodipine is an ionized compound (pKa=8.6), and its kinetic interaction with the calcium channel receptor is characterized by a gradual rate of association and dissociation with the receptor binding site, resulting in a gradual onset of effect.

Amlodipine is a peripheral arterial vasodilator that acts directly on vascular smooth muscle to cause a reduction in peripheral vascular resistance and reduction in blood pressure.

The precise mechanisms by which amlodipine relieves angina have not been fully delineated, but are thought to include the following:

禁忌

アムロジピンに対する感受性が既知の患者には禁忌である。

臨床薬理学

作用機序

アムロジピンはジヒドロピリジンカルシウムアンタゴニスト(カルシウムイオンアンタゴニストまたはスローチャネルブロッカー)であり,血管平滑筋と心筋へのカルシウムイオンの膜貫通流入を阻害する。実験データは,アムロジピンがジヒドロピリジンと非ジヒドロピリジン結合部位の両方に結合することを示唆する。心筋と血管平滑筋の収縮過程は、細胞外カルシウムイオンが特定のイオンチャネルを通過してこれらの細胞内に移動することに依存している。アムロジピンは細胞膜を通過するカルシウムイオンの流入を選択的に阻害し、心筋細胞よりも血管平滑筋細胞に大きな影響を及ぼす。陰性変力作用は *in vitro* で検出できるが、そのような作用は治療用量で無傷動物では認められていない。血清カルシウム濃度はアムロジピンの影響を受けない。生理的 pH 範囲内では、アムロジピンはイオン化化合物 ($pK_a=8.6$) であり、カルシウムチャネル受容体との速度論的相互作用は、受容体結合部位との会合および解離の段階的な速度によって特徴づけられ、結果として、効果の段階的な開始をもたらす。

アムロジピンは血管平滑筋に直接作用する末梢動脈拡張薬で、末梢血管抵抗の低下と血圧の低下を引き起こす。

アムロジピンが狭心症を軽減する正確な機序は十分に解明されていないが、以下のものがあると考えられている:

Exertional Angina

In patients with exertional angina, NORVASC reduces the total peripheral resistance (afterload) against which the heart works and reduces the rate pressure product, and thus myocardial oxygen demand, at any given level of exercise.

Vasospastic Angina

NORVASC has been demonstrated to block constriction and restore blood flow in coronary arteries and arterioles in response to calcium, potassium epinephrine, serotonin, and thromboxane A₂ analog in experimental animal models and in human coronary vessels *in vitro*. This inhibition of coronary spasm is responsible for the effectiveness of NORVASC in vasospastic (Prinzmetal's or variant) angina.

Pharmacodynamics

Hemodynamics

Following administration of therapeutic doses to patients with hypertension, NORVASC produces vasodilation resulting in a reduction of supine and standing blood pressures. These decreases in blood pressure are not accompanied by a significant change in heart rate or plasma catecholamine levels with chronic dosing. Although the acute intravenous administration of amlodipine decreases arterial blood pressure and increases heart rate in

hemodynamic studies of patients with chronic stable angina, chronic oral administration of amlodipine in clinical trials did not lead to clinically significant changes in heart rate or blood pressures in normotensive patients with angina.

労作性狭心症

労作性狭心症の患者では、NORVASC は心臓が働く全末梢抵抗（後負荷）を減少させ、速度圧積を減少させ、したがって心筋酸素要求量を任意の運動レベルで減少させる。

血管攣縮性狭心症

NORVASC は、カルシウム、カリウムエピネフリン、セロトニンおよびトロンボキサン A₂ 類似体に応答して、実験動物モデルおよび *in vitro* のヒト冠動脈血管において、冠動脈および細動脈の収縮を遮断し、血流を回復させることが示されている。冠攣縮のこの阻害は、血管攣縮性 (Prinzmetal の変種) 狭心症における NORVASC の有効性の原因である。

薬力学

血行動態

高血圧患者に治療量を投与すると、本剤は血管拡張作用を示し、臥位および立位血圧を低下させる。これらの血圧低下は、長期投与による心拍数や血漿カテコールアミン濃度の有意な変化を伴わない。アムロジピンの急性静脈内投与は、慢性安定狭心症患者の血行動態試験で動脈圧を低下させ、心拍数を増加させるが、臨床試験でのアムロジピンの慢性経口投与は、正常血圧狭心症患者の心拍数または血圧に臨床的に有意な変化をもたらさなかった。

With chronic once daily oral administration, antihypertensive effectiveness is maintained for at least 24 hours. Plasma concentrations correlate with effect in both young and elderly patients. The magnitude of reduction in blood pressure with NORVASC is also correlated with the height of pretreatment elevation; thus, individuals with moderate hypertension (diastolic pressure 105-114 mmHg) had about a 50% greater response than patients with mild hypertension (diastolic pressure 90-104 mmHg). Normotensive subjects experienced no clinically significant change in blood pressures (+1/-2 mmHg).

In hypertensive patients with normal renal function, therapeutic doses of NORVASC resulted in a decrease in renal vascular resistance and an increase in glomerular filtration rate and effective renal plasma flow without change in filtration fraction or proteinuria.

As with other calcium channel blockers, hemodynamic measurements of cardiac function at rest and during exercise (or pacing) in patients with normal ventricular function treated with NORVASC have generally demonstrated a small increase in cardiac index without significant influence on dP/dt or on left ventricular end diastolic pressure or volume. In hemodynamic studies, NORVASC has not been associated with a negative inotropic effect when administered in the therapeutic dose range to intact animals and man, even when co-administered with beta-blockers to man. Similar findings, however, have been observed in normal or

well-compensated patients with heart failure with agents possessing significant negative inotropic effects.

毎日一回の長期経口投与では、降圧効果は少なくとも 24 時間維持される。血漿中濃度は若年および高齢患者のいずれにおいても効果と相関する。NORVASC による血圧低下の程度は治療前の上昇の高さとも相関していた;したがって、中等度高血圧(拡張期圧 105~114 mmHg)の患者は、軽度高血圧(拡張期圧 90~104 mmHg)の患者よりも約 50%高い反応を示した。正常血圧被験者では、血圧に臨床的に有意な変化は認められなかった(+1/-2 mmHg)。

正常な腎機能を有する高血圧患者では、NORVASC の治療量は、腎血管抵抗の低下および糸球体濾過率の増加および濾過分画または蛋白尿の変化無しでの効果的な腎血漿量の増加を生じた。

他のカルシウムチャネルブロッカーと同様に、NORVASC で治療された正常な心室機能を有する患者における安静時および運動時の心機能の血行動態測定(またはペーシング)は、 dp/dt または左室拡張終期圧または容積に有意な影響を及ぼすことなく、一般に心係数のわずかな増加を示した。血行動態試験において、NORVASC を無傷動物及びヒトに治療用量範囲で投与した場合、ヒトに β 遮断薬を併用投与した場合でも、陰性変力作用との関連は認められていない。しかし、同様の所見は、有意な陰性変力作用を有する薬剤を投与された正常または十分に代償された心不全患者においても観察されている。

Electrophysiologic Effects

NORVASC does not change sinoatrial nodal function or atrioventricular conduction in intact animals or man. In patients with chronic stable angina, intravenous administration of 10 mg did not significantly alter A-H and H-V conduction and sinus node recovery time after pacing. Similar results were obtained in patients receiving NORVASC and concomitant beta-blockers. In clinical studies in which NORVASC was administered in combination with beta-blockers to patients with either hypertension or angina, no adverse effects on electrocardiographic parameters were observed. In clinical trials with angina patients alone, NORVASC therapy did not alter electrocardiographic intervals or produce higher degrees of AV blocks.

電気生理学的作用

正常な動物やヒトでは洞房結節機能や房室伝導を変化させない。慢性安定狭心症患者において、10 mg の静脈内投与はペーシング後の A - H および H - V 伝導および洞結節回復時間を有意に変化させなかった。NORVASC と β 遮断薬の併用投与を受けた患者においても同様の結果が得られた。高血圧症又は狭心症患者を対象としたベータ遮断薬との併用投与試験において、心電図パラメータに有害な影響は認められなかった。狭心症患者のみを対象とした臨床試験では、NORVASC 療法は心電図間隔を変化させず、高度の房室ブロックも生じなかった。

Drug Interactions

Sildenafil

When amlodipine and sildenafil were used in combination, each agent independently exerted

its own blood pressure lowering effect [see DRUG INTERACTIONS].

Pharmacokinetics

After oral administration of therapeutic doses of NORVASC, absorption produces peak plasma concentrations between 6 and 12 hours. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64 and 90%. The bioavailability of NORVASC is not altered by the presence of food.

Amlodipine is extensively (about 90%) converted to inactive metabolites via hepatic metabolism with 10% of the parent compound and 60% of the metabolites excreted in the urine. Ex vivo studies have shown that approximately 93% of the circulating drug is bound to plasma proteins in hypertensive patients. Elimination from the plasma is biphasic with a terminal elimination half-life of about 30-50 hours. Steady-state plasma levels of amlodipine are reached after 7 to 8 days of consecutive daily dosing.

The pharmacokinetics of amlodipine are not significantly influenced by renal impairment. Patients with renal failure may therefore receive the usual initial dose.

薬物相互作用

シルデナフィル

アムロジピンとシルデナフィルを併用した場合、各薬剤は独立してそれ自身の血圧低下効果を発揮した[薬物相互作用を参照]。

薬物動態

治療量の NORVASC を経口投与すると、吸収により 6 時間から 12 時間の間に最高血漿中濃度が得られる。絶対的バイオアベイラビリティは 64~90%と推定されている。NORVASC の生物学的利用能は食物の存在によって変化しない。

アムロジピンは肝臓での代謝により広範囲に(約 90%)不活性代謝物に変換され、親化合物の 10%、代謝物の 60%が尿中に排泄される。ex vivo 研究は、循環薬物の約 93%が高血圧患者の血漿蛋白質に結合することを示している。血漿からの消失は二相性であり、最終消失半減期は約 30~50 時間である。アムロジピンの定常状態の血漿中濃度は、連続した毎日の投与の 7~8 日後に到達する。

アムロジピンの薬物動態は腎機能障害により有意な影響を受けない。したがって、腎不全患者には通常の初回投与量を投与してもよい。

Elderly patients and patients with hepatic insufficiency have decreased clearance of amlodipine with a resulting increase in AUC of approximately 40-60%, and a lower initial dose may be required. A similar increase in AUC was observed in patients with moderate to severe heart failure.

Drug Interactions

In vitro data indicate that amlodipine has no effect on the human plasma protein binding of digoxin, phenytoin, warfarin, and indomethacin.

Impact Of Other Drugs On Amlodipine

Co-administered cimetidine, magnesium-and aluminum hydroxide antacids, sildenafil, and grapefruit juice have no impact on the exposure to amlodipine.

CYP3A Inhibitors

Co-administration of a 180 mg daily dose of diltiazem with 5 mg amlodipine in elderly hypertensive patients resulted in a 60% increase in amlodipine systemic exposure.

Erythromycin co-administration in healthy volunteers did not significantly change amlodipine systemic exposure. However, strong inhibitors of CYP3A (e.g., itraconazole, clarithromycin) may increase the plasma concentrations of amlodipine to a greater extent [see DRUG INTERACTIONS].

高齢患者及び肝不全患者ではアムロジピンのクリアランスが低下しており、AUC が約 40~60% 上昇するため、より低い初期用量が必要となる場合がある。中等度から重度の心不全患者でも同様の AUC の増加が認められた。

薬物相互作用

in vitro データは、アムロジピンがジゴキシン、フェニトイン、ワルファリンおよびインドメタシンのヒト血漿蛋白質結合に影響しないことを示す。

アムロジピンに対する他の薬剤の影響

シメチジン、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム制酸薬、シルデナフィル、グレープフルーツジュースの同時投与は、アムロジピンへの暴露に影響しない。

CYP 3 A 阻害薬

高齢高血圧患者におけるジルチアゼム 180 mg/日とアムロジピン 5 mg/日の併用は、アムロジピン全身曝露を 60% 増加させた。健常ボランティアにおけるエリスロマイシン同時投与はアムロジピン全身曝露を有意に変化させなかった。しかしながら、CYP 3 A の強力な阻害薬(例:イトラコナゾール、クラリスロマイシン)はアムロジピンの血漿中濃度を大幅に上昇させる可能性がある[薬物相互作用を参照]。

Impact Of Amlodipine On Other Drugs

Amlodipine is a weak inhibitor of CYP3A and may increase exposure to CYP3A substrates.

Co-administered amlodipine does not affect the exposure to atorvastatin, digoxin, ethanol and the warfarin prothrombin response time.

Simvastatin

Co-administration of multiple doses of 10 mg of amlodipine with 80 mg simvastatin resulted in a 77% increase in exposure to simvastatin compared to simvastatin alone [see DRUG INTERACTIONS].

Cyclosporine

A prospective study in renal transplant patients (N=11) showed on an average of 40% increase in trough cyclosporine levels when concomitantly treated with amlodipine [see DRUG INTERACTIONS].

Tacrolimus

A prospective study in healthy Chinese volunteers (N=9) with CYP3A5 expressers showed a 2.5- to 4-fold increase in tacrolimus exposure when concomitantly administered with amlodipine compared to tacrolimus alone. This finding was not observed in CYP3A5 non-expressers (N= 6). However, a 3-fold increase in plasma exposure to tacrolimus in a renal transplant patient (CYP3A5 nonexpresser) upon initiation of amlodipine for the treatment of post-transplant hypertension resulting in reduction of tacrolimus dose has been reported. Irrespective of the CYP3A5 genotype status, the possibility of an interaction cannot be excluded with these drugs [see DRUG INTERACTIONS].

アムロジピンが他の薬剤に及ぼす影響

アムロジピンは CYP 3 A の弱い阻害剤であり, CYP 3 A 基質への曝露を増加させる可能性がある。併用アムロジピンはアトルバスタチン,ジゴキシシン,エタノールおよびワーファリンプロトロンビン反応時間への曝露に影響しなかった。

シンバスタチン

10 mg のアムロジピンと 80 mg のシンバスタチンの複数回投与は,シンバスタチン単剤と比較してシンバスタチンへの曝露を 77%増加させた[薬物相互作用を参照]。

シクロスポリン

腎移植患者 (N=11) を対象としたプロスペクティブ研究では、アムロジピンとの併用により、シクロスポリンのトラフ値が平均 40%上昇することが示されている[薬物相互作用を参照]。

タクロリムス

CYP 3 A 5 expresser を有する健康な中国人ボランティア (N=9) における前向き研究は,タクロリ

ムス単独と比較してアムロジピンとの同時投与でタクロリムス曝露が 2.5~4 倍増加することを示した。この知見は CYP 3 A 5 非発現群(6 例)では観察されなかった。しかし、移植後高血圧症の治療のためにアムロジピンを開始した腎移植患者(CYP 3 A 5 非発現物質)においてタクロリムスの血漿曝露が 3 倍増加し、その結果タクロリムスの用量が減少したことが報告されている。CYP 3 A 5 遺伝子型の状態にかかわらず、これらの薬剤との相互作用の可能性は除外できない[薬物相互作用を参照]。

Pediatric Patients

Sixty-two hypertensive patients aged 6 to 17 years received doses of NORVASC between 1.25 mg and 20 mg. Weight-adjusted clearance and volume of distribution were similar to values in adults.

Clinical Studies

Effects In Hypertension

Adult Patients

The antihypertensive efficacy of NORVASC has been demonstrated in a total of 15 double-blind, placebo-controlled, randomized studies involving 800 patients on NORVASC and 538 on placebo. Once daily administration produced statistically significant placebo-corrected reductions in supine and standing blood pressures at 24 hours postdose, averaging about 12/6 mmHg in the standing position and 13/7 mmHg in the supine position in patients with mild to moderate hypertension. Maintenance of the blood pressure effect over the 24-hour dosing interval was observed, with little difference in peak and trough effect. Tolerance was not demonstrated in patients studied for up to 1 year. The 3 parallel, fixed dose, dose response studies showed that the reduction in supine and standing blood pressures was dose-related within the recommended dosing range. Effects on diastolic pressure were similar in young and older patients. The effect on systolic pressure was greater in older patients, perhaps because of greater baseline systolic pressure. Effects were similar in black patients and in white patients.

小児患者

62 例の 6 歳から 17 歳の高血圧患者に 1.25 mg から 20 mg の NORVASC を投与した。体重で調整したクリアランスおよび分布容積は成人の値と同様であった。

臨床試験

高血圧における効果

成人患者

本剤の降圧効果は、本剤群 15 例 800、プラセボ群 538 例を対象とした二重盲検プラセボ対照ランダム化試験において示されている。投与 24 時間後の背臥位および立位血圧の低下はプラセボ投与群で統計学的に有意であり、軽度から中等度の高血圧患者では立位で平均約 12/6 mmHg、背臥位で 13/7 mmHg であった。24 時間の投与間隔にわたって血圧効果の維持が観察され、ピークとトラフ効果の差はほとんどなかった。1 年間の試験では耐性は認められなかった。3 件の並行固定用量用量反応試験では、仰臥位および立位血圧の低下が推奨用量範囲内で用量依存性であることが示さ

れた。拡張期血圧に対する作用は若年患者と高齢患者で同様であった。収縮期血圧への影響は高齢患者で大きかったが、これはおそらくベースライン収縮期血圧が高かったためであろう。効果は黒人患者と白人患者で同様であった。

Pediatric Patients

Two hundred sixty-eight hypertensive patients aged 6 to 17 years were randomized first to NORVASC 2.5 or 5 mg once daily for 4 weeks and then randomized again to the same dose or to placebo for another 4 weeks. Patients receiving 2.5 mg or 5 mg at the end of 8 weeks had significantly lower systolic blood pressure than those secondarily randomized to placebo. The magnitude of the treatment effect is difficult to interpret, but it is probably less than 5 mmHg systolic on the 5 mg dose and 3.3 mmHg systolic on the 2.5 mg dose. Adverse events were similar to those seen in adults.

Effects In Chronic Stable Angina

The effectiveness of 5-10 mg/day of NORVASC in exercise-induced angina has been evaluated in 8 placebo-controlled, double-blind clinical trials of up to 6 weeks duration involving 1038 patients (684 NORVASC, 354 placebo) with chronic stable angina. In 5 of the 8 studies, significant increases in exercise time (bicycle or treadmill) were seen with the 10 mg dose. Increases in symptom-limited exercise time averaged 12.8% (63 sec) for NORVASC 10 mg, and averaged 7.9% (38 sec) for NORVASC 5 mg. NORVASC 10 mg also increased time to 1 mm ST segment deviation in several studies and decreased angina attack rate. The sustained efficacy of NORVASC in angina patients has been demonstrated over long-term dosing. In patients with angina, there were no clinically significant reductions in blood pressures (4/1 mmHg) or changes in heart rate (+0.3 bpm).

小児患者

268人の6~17歳の高血圧患者を、最初にNORVASC 2.5または5 mgを毎日4週間投与する群に無作為化し、その後再び同じ用量またはプラセボをさらに4週間投与する群に無作為化した。2.5 mgまたは5 mgを8週の終わりに投与された患者は、二次的にプラセボにランダム化された患者よりも有意に低い収縮期血圧を示した。治療効果の大きさは解釈が難しいが、5 mg用量では収縮期圧が5 mmHg未満、2.5 mg用量では収縮期圧が3.3 mmHg未満であると考えられる。有害事象は成人と同様であった。

慢性安定狭心症における効果

運動誘発狭心症に対する本剤5~10 mg/日の有効性について、プラセボ対照二重盲検臨床試験8試験において、慢性安定狭心症患者1038例(本剤684例、プラセボ354例)を対象に、最高6週間投与して評価した。8件の試験のうち5件では、10 mg投与により運動時間の有意な延長(自転車やトレッドミル)が認められた。症状制限運動時間の増加は、NORVASC 10 mgで平均12.8% (63秒)、NORVASC 5 mgで平均7.9% (38秒)であった。NORVASC 10 mgは、いくつかの試験で1 mmのST偏位までの時間を延長させ、狭心症発作率を低下させた。狭心症患者に対する本剤の長期投与における有効性は示されている。狭心症患者では、血圧の臨床的に有意な低下(4/1 mmHg)または

心拍数の変化(+0.3 バイト)は認められなかった。

Effects In Vasospastic Angina

In a double-blind, placebo-controlled clinical trial of 4 weeks duration in 50 patients, NORVASC therapy decreased attacks by approximately 4/week compared with a placebo decrease of approximately 1/week ($p < 0.01$). Two of 23 NORVASC and 7 of 27 placebo patients discontinued from the study due to lack of clinical improvement.

Effects In Documented Coronary Artery Disease

In PREVENT, 825 patients with angiographically documented coronary artery disease were randomized to NORVASC (5-10 mg once daily) or placebo and followed for 3 years. Although the study did not show significance on the primary objective of change in coronary luminal diameter as assessed by quantitative coronary angiography, the data suggested a favorable outcome with respect to fewer hospitalizations for angina and revascularization procedures in patients with CAD.

血管攣縮性狭心症における効果

患者 50 人を対象とした 4 週間のプラセボ対照二重盲検臨床試験では、NORVASC 療法により発作が約 4 回/週減少したのに対し、プラセボでは約 1 回/週減少した ($p < 0.01$)。NORVASC 群 23 例中二例、プラセボ群 27 例中 7 例が臨床的改善が認められなかったため試験を中止した。

記録された冠動脈疾患における影響

PREVENT 試験では、血管造影で冠動脈疾患が確認された患者 825 人が NORVASC 群(5~10 mg を 1 日 1 回)またはプラセボ群にランダム化され、3 年間追跡された。この研究は、定量的冠動脈造影により評価した冠動脈内腔直径の変化の第一目的に有意性を示さなかったが、データは、CAD 患者における狭心症および血管再生処置のための入院が少ないことに関して良好な結果を示唆した。

CAMELOT enrolled 1318 patients with CAD recently documented by angiography, without left main coronary disease and without heart failure or an ejection fraction $< 40\%$. Patients (76% males, 89% Caucasian, 93% enrolled at US sites, 89% with a history of angina, 52% without PCI, 4% with PCI and no stent, and 44% with a stent) were randomized to double-blind treatment with either NORVASC (5-10 mg once daily) or placebo in addition to standard care that included aspirin (89%), statins (83%), betablockers (74%), nitroglycerin (50%), anti-coagulants (40%), and diuretics (32%), but excluded other calcium channel blockers. The mean duration of follow-up was 19 months. The primary endpoint was the time to first occurrence of one of the following events: hospitalization for angina pectoris, coronary revascularization, myocardial infarction, cardiovascular death, resuscitated cardiac arrest, hospitalization for heart failure, stroke/TIA, or peripheral vascular disease. A total of 110 (16.6%) and 151 (23.1%) first events occurred in the NORVASC and placebo groups, respectively, for a hazard ratio of 0.691 (95% CI: 0.540-0.884, $p = 0.003$). The primary endpoint is summarized in Figure 1 below. The outcome of this study was largely derived from the

prevention of hospitalizations for angina and the prevention of revascularization procedures (see Table 1). Effects in various subgroups are shown in Figure 2.

In an angiographic substudy (n=274) conducted within CAMELOT, there was no significant difference between amlodipine and placebo on the change of atheroma volume in the coronary artery as assessed by intravascular ultrasound.

CAMELOT は、血管造影で最近 CAD が確認され、左主冠動脈疾患がなく、心不全または駆出率 <40%の患者 1318 人を登録した。患者(男性 76%,白人 89%, US 部位登録 93%,狭心症歴あり 89%, PCI なし 52%, PCI なし 4%,ステントなし 44%)を,アスピリン (89%),スタチン (83%),β 遮断薬 (74%),ニトログリセリン (50%),抗凝固薬 (40%),および利尿薬 (32%) を含む標準治療に加えて, NORVASC (5~10 mg を 1 日 1 回)またはプラセボのいずれかによる二重盲検治療にランダム化した,他のカルシウムチャンネル遮断薬は除外した。平均追跡期間は 19 か月であった。一次エンドポイントは,狭心症による入院,冠動脈血行再建術,心筋梗塞,心血管死,蘇生心停止,心不全による入院,脳卒中/TIA,末梢血管疾患のいずれかが最初に発生するまでの時間とした。最初の事象は NORVASC 群で 110 件 (16.6%)、プラセボ群で 151 件 (23.1%) 発生し、ハザード比は 0.691 (95% 信頼区間:0.540~0.884, p=0.003)であった。主要評価項目の概要を図 1 に示す。本研究の結果は,狭心症による入院の予防と血行再建術(表 1 参照)の予防に大きく依存した。種々のサブグループにおける影響を図 2 に示す。

CAMELOT 内で実施された血管造影のサブスタディ (n=274) では、血管内超音波によって評価された冠動脈のアテローム容積の変化に関して、アムロジピンとプラセボの間に有意差はなかった。

Table 1 below summarizes the significant composite endpoint and clinical outcomes from the composites of the primary endpoint. The other components of the primary endpoint including cardiovascular death, resuscitated cardiac arrest, myocardial infarction, hospitalization for heart failure, stroke/TIA, or peripheral vascular disease did not demonstrate a significant difference between NORVASC and placebo.

Studies In Patients With Heart Failure

NORVASC has been compared to placebo in four 8-12 week studies of patients with NYHA Class II/III heart failure, involving a total of 697 patients. In these studies, there was no evidence of worsened heart failure based on measures of exercise tolerance, NYHA classification, symptoms, or left ventricular ejection fraction. In a long-term (follow-up at least 6 months, mean 13.8 months) placebo-controlled mortality/morbidity study of NORVASC 5-10 mg in 1153 patients with NYHA Classes III (n=931) or IV (n=222) heart failure on stable doses of diuretics, digoxin, and ACE inhibitors, NORVASC had no effect on the primary endpoint of the study which was the combined endpoint of all-cause mortality and cardiac morbidity (as defined by life-threatening arrhythmia, acute myocardial infarction, or hospitalization for worsened heart failure), or on NYHA classification, or symptoms of heart failure. Total

combined all-cause mortality and cardiac morbidity events were 222/571 (39%) for patients on NORVASC and 246/583 (42%) for patients on placebo; the cardiac morbid events represented about 25% of the endpoints in the study.

以下の表 1 は、主要評価項目の複合による有意な複合評価項目および臨床転帰を要約したものである。心血管死亡、蘇生心停止、心筋梗塞、心不全による入院、脳卒中/TIA、末梢血管疾患を含む主要評価項目のその他の項目については、NORVASC 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

心不全患者を対象とした研究

NYHA クラス II/III 心不全患者 697 例を対象とした 8~12 週間の試験で、NORVASC とプラセボとの比較が行われた。これらの研究では、運動耐容能、NYHA 分類、症状、または左室駆出率の測定に基づく心不全の悪化の証拠はなかった。NYHA クラス III (n=931) または IV (n=222) の心不全患者 1153 例を対象に、安定用量の利尿薬、ジゴキシン、ACE 阻害薬を投与した長期(少なくとも 6 カ月、平均 13.8 カ月の経過観察)プラセボ対照死亡率/罹病率試験において、全死因死亡率と心疾患罹患率の複合エンドポイントである本試験の主要エンドポイント(生命を脅かす不整脈、急性心筋梗塞、または心不全悪化による入院によって定義される)、あるいは NYHA 分類、あるいは心不全症状に対する NORVASC の効果は認められなかった。総全死因死亡率および心合併症発生率は、NORVASC 群で 222/571 (39%)、プラセボ群で 246/583 (42%) であった;心疾患イベントは試験のエンドポイントの約 25%を占めた。

Another study (PRAISE-2) randomized patients with NYHA Class III (80%) or IV (20%) heart failure without clinical symptoms or objective evidence of underlying ischemic disease, on stable doses of ACE inhibitors (99%), digitalis (99%), and diuretics (99%), to placebo (n=827) or NORVASC (n=827) and followed them for a mean of 33 months. There was no statistically significant difference between NORVASC and placebo in the primary endpoint of all-cause mortality (95% confidence limits from 8% reduction to 29% increase on NORVASC). With NORVASC there were more reports of pulmonary edema.

別の研究 (PRAISE - 2) では、NYHA クラス III (80%) または IV (20%) の心不全で、臨床症状も基礎虚血性疾患の客観的証拠もない患者を ACE 阻害薬 (99%)、ジギタリス (99%)、利尿薬 (99%) の安定用量でプラセボ (n=827) または NORVASC (n=827) にランダム化し、平均 33 カ月間追跡した。主要評価項目である全原因死亡率について、NORVASC 群とプラセボ群との間に統計的有意差は認められなかった(NORVASC の 95%信頼限界は 8%削減から 29%増加)。NORVASC では肺水腫の報告が多かった。