

AMLOAS-AT

(Amlodipine 5 mg et Aténolol 50 mg comprimés)

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

1.1 Nom du produit : AMLOAS-AT (Amlodipine 5 mg et Aténolol 50 mg comprimés)

1.2 Marque Nom: AMLOAS-AT

Générique Nom: Amlodipine 5 mg et Aténolol 50 mg Comprimés

1.3 Dosage Force: Amlodipine 5 mg & Aténolol 50 mg

1.4 Dosage Formulaire: Solide (Tablette)

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Composition:

Chaque comprimé non enrobé contient :

Amlodipine Bésilate BP

éq. à l'amlodipine..... 5 mg

Aténolol BP.....50 mg

Excipients..... qs

Durée de conservation : 36 mois **Taille du lot :** 1 00 000 comprimés

S. Non.	Nom des ingrédients	spécification	Allégation sur l'étiquette (mg)	Excédents (%)	Quantité/ Comprimé (mg)	Quantité/Lot (kg)	Fonction
1.	Amlodipine Bésilate éq. à Amlodipine*	PA	6.930	Néant	6.930	0,693	Actif
2.	Aténolol**	PA	50.00		50.00	5h00	Actif
3.	a cellulose microcristalline	PA	52.20		52.20	5.22	Diluant
4.	Amidon de maïs	PA	8h20		8h20	0,82	Classeur
5.	Lactose	PA	48.70		48.70	4,87	Diluant
6.	Amidon de sodium Glycolate	PA	5,97		5,97	0,57	Désintégrant
7.	Silice colloïdale anhydre	PA	3.20		3.20	0,32	Anti-adhérent
8.	Stéarate de magnésium	PA	4,80		4,80	0,48	Lubrifiant
9.	Eau purifiée	PA	qs .		qs .	qs .	Solvant
Total					180		

* Quantité calculée sur la base d'un dosage à 100 %, d'une LOD de 0 % et d'un facteur 1,386 pour

l'amlodipine.

****Quantité calculée sur la base d'un dosage de 100 % et d'une LOD de 0 % pour l'aténolol.**

Cette quantité est à ajuster avec du Lactose BP & de la Cellulose Microcristalline BP.

Excédents : néant

Abréviations :

BP : British Pharmacopoeia, **IHS :** Spécifications internes

Description : Comprimés de couleur blanche , ronds, biconvexes, non enrobés.

Poids moyen : 1,80 mg $\pm$ 7,5 %

3. FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé non enrobé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- L'hypertension artérielle essentielle
- Angine de poitrine

4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie :

La posologie recommandée est d'un comprimé d'AMLOAS-AT par jour. Si nécessaire, la posologie peut être augmentée à deux comprimés par jour. Le dosage doit cependant être individualisé.

Populations particulières :

Patients atteints d'insuffisance rénale :

La posologie d'AMLOAS-AT doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale sévère. La posologie d'aténolol ne doit pas dépasser 50 mg/jour lorsque la clairance de la créatinine est de 15 à 35 ml/min/1,73 m². Chez les patients présentant une clairance de la créatinine <15 ml/min/1,73 m², la dose maximale d'aténolol doit être de 25 mg/jour.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

La dose initiale recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique est d'un demi-comprimé d'AMLOAS-AT.

Patients âgés (65 ans ou plus) :

Le choix de la dose chez un patient âgé doit être prudent, en commençant généralement par un demi-comprimé d'AMLOAS-AT.

Mode d'administration : Orale

4.3 CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants, choc cardiogénique, insuffisance cardiaque incontrôlée, maladie des sinus, bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré, phéochromocytome non traité, acidose métabolique, bradycardie (<45 bpm), hypotension et troubles circulatoires artériels périphériques graves.

4.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'UTILISATION

Amlodipine :

Hypotension :

Une hypotension symptomatique est possible, en particulier chez les patients présentant une sténose aortique sévère. En raison du début d'action progressif, une hypotension aiguë est peu probable.

Augmentation de l'angine de poitrine et/ou de l'infarctus du myocarde :

Une aggravation de l'angine de poitrine et un infarctus aigu du myocarde peuvent survenir après l'instauration ou l'augmentation de la dose d'amlodipine, en particulier chez les patients atteints d'une maladie coronarienne obstructive sévère.

Retrait des bêta-bloquants :

L'amlodipine n'est pas un bêta-bloquant et n'offre donc aucune protection contre les dangers d'un arrêt brutal du bêta-bloquant ; un tel retrait doit se faire par une réduction progressive de la dose de bêtabloquant.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique :

Étant donné que l'amlodipine est largement métabolisée par le foie et que la demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{1/2}$) est de 56 heures chez les patients présentant une insuffisance hépatique, titrez lentement lors de l'administration d'amlodipine à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Aténolol :

Précautions:

Général:

Les patients déjà sous bêtabloquant doivent être soigneusement évalués avant l'administration de l'aténolol. Les posologies initiales et ultérieures peuvent être ajustées à la baisse en fonction des observations cliniques, notamment du pouls et de la tension artérielle. L'aténolol peut aggraver les troubles circulatoires artériels périphériques.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Les comprimés d'Aténolol doivent être utilisés avec prudence en cas d'insuffisance rénale.

*Basé sur la dose maximale de 100 mg/jour chez un patient de 50 kg.

Avertissements:

Insuffisance cardiaque :

La stimulation sympathique est nécessaire pour soutenir la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque congestive, et le bêta-blocage comporte le risque potentiel de déprimer davantage la contractilité du myocarde et de précipiter une insuffisance plus grave.

Chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde, une insuffisance cardiaque qui n'est pas rapidement et efficacement contrôlée par 80 mg de furosémide IV ou un traitement équivalent est une contre-indication au traitement bêtabloquant .

Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque :

Une dépression continue du myocarde causée par des agents bêtabloquants pendant un certain temps peut, dans certains cas, entraîner une insuffisance cardiaque. Au premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque imminente, les patients doivent être traités de manière appropriée conformément aux lignes directrices actuellement recommandées, et la réponse doit être observée de près. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré un traitement adéquat, les comprimés d'aténolol doivent être arrêtés.

Arrêt du traitement par l'aténolol :

Il convient de déconseiller aux patients atteints de maladie coronarienne traités par aténolol de ne pas interrompre brusquement le traitement. Une exacerbation sévère de l'angine de poitrine et la survenue d'un infarctus du myocarde et d'arythmies ventriculaires ont été rapportées chez des patients angineux. suite à l'arrêt brutal du traitement par bêtabloquants. Les deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Comme avec les autres bêtabloquants, lorsqu'un arrêt du traitement par l'aténolol est prévu, les patients doivent être étroitement surveillés et il faut leur conseiller de limiter leur activité physique au minimum. Si l'angine de poitrine s'aggrave ou si une insuffisance coronarienne aiguë se développe, il est recommandé de réinstaurer rapidement l'aténolol, au moins temporairement. Étant donné que la maladie coronarienne est courante et peut passer inaperçue, il peut être prudent de ne pas interrompre brusquement le traitement par l'aténolol, même chez les patients traités uniquement pour l'hypertension.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs des canaux calciques :

Une bradycardie et un bloc cardiaque peuvent survenir et la pression diastolique terminale du ventricule gauche peut augmenter lorsque des bêtabloquants sont administrés avec du vérapamil ou du diltiazem. Les patients présentant des anomalies de conduction préexistantes ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche sont particulièrement sensibles.

Maladies bronchospastiques :

Les patients atteints d'une maladie bronchospastique ne doivent, en général, pas recevoir de bêtabloquants. Cependant, en raison de sa relative sélectivité bêta₁, l'aténolol peut être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie bronchospastique qui ne répondent pas ou ne peuvent pas tolérer un autre traitement antihypertenseur. La sélectivité bêta₁ n'étant pas absolue, la dose d'aténolol la plus faible possible doit être utilisée avec un traitement initié à 50 mg et un agent stimulant bêta₂ (bronchodilatateur) doit être mis à disposition. Si la posologie doit être augmentée, il convient d'envisager de diviser la dose afin d'obtenir des taux sanguins maximaux plus faibles.

Une intervention chirurgicale majeure:

Le traitement bêtabloquant administré de manière chronique ne doit pas être systématiquement interrompu avant une intervention chirurgicale majeure ; cependant, la capacité altérée du cœur à répondre aux stimuli réflexes adrénergiques peut augmenter les risques d' anesthésie générale et d'interventions chirurgicales.

Diabète et Hypoglycémie :

L'aténolol doit être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques si un agent bêta-bloquant est nécessaire. Les bêtabloquants peuvent masquer la tachycardie associée à l'hypoglycémie , mais d'autres manifestations telles que les étourdissements et la transpiration peuvent ne pas être significativement affectées. Aux doses recommandées, l'aténolol ne potentialise pas l'hypoglycémie induite par l'insuline et, contrairement aux bêtabloquants non sélectifs, ne retarde pas le retour de la glycémie à des niveaux normaux.

Thyrotoxicose :

Le blocage bêta-adrénergique peut masquer certains signes cliniques (par exemple tachycardie) de l'hyperthyroïdie. L'arrêt brutal du bêta-blocage pourrait précipiter une tempête thyroïdienne ; par conséquent, les patients suspectés de développer une thyrotoxicose et chez lesquels le traitement par l'aténolol doit être arrêté doivent être étroitement surveillés.

Phéochromocytome non traité :

L'aténolol ne doit pas être administré aux patients présentant un phéochromocytome non traité.

Grossesse et lésions fœtales :

Les comprimés d'Atenolol peuvent nuire au fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. L'aténolol traverse la barrière placentaire et apparaît dans le sang de cordon. L'administration de l'association, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, a été associée à la naissance de nourrissons petits pour l'âge gestationnel. Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de l'association au cours du premier trimestre et la possibilité de lésions fœtales ne peut être exclue. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Les nouveau-nés nés de mères recevant de l'aténolol au moment de l'accouchement ou de l'allaitement peuvent présenter un risque d'hypoglycémie et de bradycardie. Des précautions doivent être prises lorsque l'aténolol est administré pendant la grossesse ou chez une femme qui allaite.

Il a été démontré que l'aténolol produit une augmentation liée à la dose des résorptions embryonnaires/fœtales chez le rat à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour ou 25 fois ou plus la dose antihypertensive humaine maximale recommandée.* Bien que des effets similaires n'aient pas été observés chez le lapin, le composé n'a pas été évalué chez le lapin à des doses supérieures à 25 mg/kg/jour ou 12,5 fois la dose antihypertensive humaine maximale recommandée*.

4.5 INTERACTION AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

Amlodipine :

Données in vitro :

Les données in vitro indiquent que l'amlodipine n'a aucun effet sur la liaison aux protéines plasmatiques humaines de la digoxine, de la phénytoïne, de la warfarine et de l'indométacine.

Cimétidine :

La co-administration d'amlodipine avec la cimétidine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'amlodipine.

Jus de pamplemousse:

La co-administration de 240 ml de jus de pamplemousse avec une dose orale unique d'amlodipine 10 mg chez 20 volontaires sains n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine.

Antiacide de magnésium et d'hydroxyde d'aluminium :

La co-administration d'un antiacide à base d'hydroxyde de magnésium et d'aluminium avec une dose unique d'amlodipine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine.

Atorvastatine :

La co-administration de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg d'atorvastatine n'a entraîné aucun changement significatif dans les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'atorvastatine.

Sildénafil :

Une dose unique de 100 mg de sildénafil chez des sujets souffrant d'hypertension essentielle n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'amlodipine. Lorsque l'amlodipine et le sildénafil étaient utilisés en association, chaque agent exerçait indépendamment son propre effet hypotenseur.

Digoxine :

La co-administration d'amlodipine avec de la digoxine n'a pas modifié les taux sériques de digoxine ni la clairance rénale de la digoxine chez des volontaires normaux.

Éthanol (alcool):

Des doses uniques et multiples de 10 mg d'amlodipine n'ont eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éthanol.

Warfarine :

La co-administration d'amlodipine avec la warfarine ne modifie pas le temps de réponse prothrombique de la warfarine.

Inhibiteurs du CYP3A4 :

La co-administration d'une dose quotidienne de 180 mg de diltiazem avec 5 mg d'amlodipine chez des patients hypertendus âgés a entraîné une augmentation de 60 % de l'exposition systémique à l'amlodipine. La co-administration d'érythromycine chez des volontaires sains ne modifie pas de manière significative l'exposition systémique à l'amlodipine. Cependant, les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, ritonavir) peuvent augmenter davantage les concentrations plasmatiques d'amlodipine. Surveiller les symptômes d'hypotension et d'œdème lorsque l'amlodipine est co-administrée avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Inducteurs du CYP3A4 :

Aucune information n'est disponible sur les effets quantitatifs des inducteurs du CYP3A4 sur

l'amlodipine. La tension artérielle doit être étroitement surveillée lorsque l'amlodipine est co-administrée avec des inducteurs du CYP3A4.

Interactions médicament/tests de laboratoire :

Aucun connu.

Aténolol :

Les médicaments appauvrissant les catécholamines (par exemple , la réserpine) peuvent avoir un effet additif lorsqu'ils sont administrés avec des agents bêtabloquants . Les patients traités par atéinolol plus un dépléteur de catécholamines doivent donc être étroitement surveillés pour détecter tout signe d'hypotension et/ou de bradycardie marquée pouvant produire des vertiges, une syncope ou une hypotension orthostatique.

Les inhibiteurs calciques peuvent également avoir un effet additif lorsqu'ils sont administrés avec l'aténolol. Le disopyramide est un médicament antiarythmique de type I ayant de puissants effets inotropes et chronotropes négatifs. Le disopyramide a été associé à une bradycardie sévère, une asystolie et une insuffisance cardiaque lorsqu'il est administré avec des bêtabloquants.

L'amiodarone est un agent antiarythmique doté de propriétés chronotropes négatives qui peuvent s'ajouter à celles observées avec les bêtabloquants.

Les bêtabloquants peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt de la clonidine. Si les deux médicaments sont co-administrés , le bêtabloquant doit être arrêté plusieurs jours avant l'arrêt progressif de la clonidine. En cas de remplacement de la clonidine par un traitement bêtabloquant, l'introduction des bêtabloquants doit être retardée de plusieurs jours après l'arrêt de l'administration de clonidine.

L'utilisation concomitante de médicaments inhibiteurs de la prostaglandine synthase, par exemple l'indométacine, peut diminuer les effets hypotenseurs des bêtabloquants.

Les informations sur l'utilisation simultanée d'aténolol et d'aspirine sont limitées. Les données de plusieurs études, à savoir TIMI-II, ISIS-2, ne suggèrent actuellement aucune interaction clinique entre l'aspirine et les bêtabloquants dans le contexte d'un infarctus aigu du myocarde.

Pendant qu'ils prennent des bêtabloquants, les patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique à divers allergènes peuvent avoir une réaction plus grave lors de provocations répétées, accidentelles, diagnostiques ou thérapeutiques.

Ces patients peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'épinéphrine utilisées pour traiter la

réaction allergique .

Les glycosides digitaliques et les bêtabloquants ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire et diminuent la fréquence cardiaque.

L'utilisation concomitante peut augmenter le risque de bradycardie.

Utilisation dans une population particulière :

Patients atteints d'insuffisance rénale :

La posologie des comprimés AMLOAS-AT doit être réduite chez les patients présentant une clairance de la créatinine.

<35 ml/min/1,73 m².

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Des précautions peuvent être nécessaires lors de l'utilisation de l'association chez les patients présentant des lésions hépatiques sévères en raison de la prolongation de la demi-vie d'élimination de l'amlodipine.

Patients pédiatriques :

Amlodipine :

L'effet de l'amlodipine sur la tension artérielle chez les patients de moins de 6 ans n'est pas connu.

Aténolol :

La sécurité et l'efficacité de cette association n'ont pas été évaluées chez les patients pédiatriques .

Patients gériatriques :

Amlodipine :

Les études cliniques sur l'amlodipine n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. En général, le choix de la dose chez un patient âgé doit être prudent, en commençant généralement par la partie inférieure de la plage posologique, reflétant la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux. Les patients âgés présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine, entraînant une augmentation de l'ASC d'environ 40 à 60 %, et une dose initiale plus faible peut être nécessaire.

Aténolol :

Hypertension et angine de poitrine dues à l'athérosclérose coronarienne :

Les études cliniques sur l'aténolol n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. En général, le choix de la dose pour un patient âgé doit être prudent, en commençant généralement par l'extrémité inférieure de la plage posologique, reflétant la plus grande fréquence de diminution des troubles hépatiques, rénaux ou fonction cardiaque et d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Infarctus aigu du myocarde:

Sur les 8 037 patients suspectés d'infarctus aigu du myocarde randomisés pour recevoir l'aténolol dans l'essai ISIS-1, 33 % (2 644) étaient âgés de 65 ans et plus. Il n'a pas été possible d'identifier des différences significatives en termes d'efficacité et de sécurité entre les patients plus âgés et les plus jeunes ; cependant, les patients âgés ayant une tension artérielle systolique <120 mmHg semblaient moins susceptibles d'en bénéficier.

En général, le choix de la dose doit être effectué avec prudence chez les patients âgés, en commençant généralement par la partie inférieure de la plage posologique, reflétant la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux. L'évaluation des patients souffrant d'hypertension ou d'infarctus du myocarde doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale.

4.6 FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse:

Amlodipine :

Catégorie de grossesse C :

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. L'amlodipine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Aucune preuve de tératogénicité ou d'autre toxicité embryonnaire/fœtale n'a été observée lorsque des rats et des lapins gravides ont été traités par voie orale avec du maléate d'amlodipine à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (respectivement, 8 fois² et 23 fois² la dose humaine maximale recommandée de 10 mg en mg/m²) pendant leurs périodes respectives d'organogenèse majeure. Cependant, la taille des portées a été significativement réduite (d'environ 50 %) et le nombre de décès

intra-utérins a été significativement augmenté (environ 5 fois) chez les rats recevant du maléate d'amlodipine à une dose équivalente à 10 mg d'amlodipine/kg/jour pendant 14 jours avant l'accouplement. et tout au long de l'accouplement et de la gestation. Il a été démontré que le maléate d'amlodipine prolonge à la fois la période de gestation et la durée du travail chez le rat à cette dose.

*Basé sur un poids du patient de 50 kg.

Aténolol :

Catégorie de grossesse D :

Les comprimés d'Atenolol peuvent nuire au fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. L'aténolol traverse la barrière placentaire et apparaît dans le sang de cordon. L'administration de l'association, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, a été associée à la naissance de nourrissons petits pour l'âge gestationnel. Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de l'association au cours du premier trimestre et la possibilité de lésions fœtales ne peut être exclue. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

*Basé sur la dose maximale de 100 mg/jour chez un patient de 50 kg.

Aténolol :

Catégorie de grossesse D :

Les comprimés d'Atenolol peuvent nuire au fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. L'aténolol traverse la barrière placentaire et apparaît dans le sang de cordon. L'administration de l'association, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, a été associée à la naissance de nourrissons petits pour l'âge gestationnel. Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de l'association au cours du premier trimestre et la possibilité de lésions fœtales ne peut être exclue. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

*Basé sur la dose maximale de 100 mg/jour chez un patient de 50 kg.

Allaitement maternel:

Amlodipine :

On ne sait pas si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. En l'absence de ces informations, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant l'administration de l'amlodipine.

Aténolol :

L'aténolol est excrété dans le lait maternel dans un rapport de 1,5 à 6,8 par rapport à la concentration plasmatique. Des précautions doivent être prises lorsque l'aténolol est administré à une femme qui allaite. Une bradycardie cliniquement significative a été rapportée chez des nourrissons allaités au sein. Les nourrissons prématurés ou les nourrissons présentant une insuffisance rénale peuvent être plus susceptibles de développer des effets indésirables.

Les nouveau-nés nés de mères recevant de l'aténolol lors de la parturition ou de l'allaitement peuvent présenter un risque d'hypoglycémie et de bradycardie. Des précautions doivent être prises lorsque l'aténolol est administré pendant la grossesse ou chez une femme qui allaite.

4.7 EFFETS SUR LA CAPACITÉ À CONDUIRE ET À UTILISER DES MACHINES

La prudence est recommandée, notamment en début de traitement par l'association.

4.8 EFFETS INDÉSIRABLES Amlodipine :

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

L'innocuité de l'amlodipine a été évaluée chez plus de 11 000 patients dans le cadre d'essais cliniques. En général, le traitement par l'amlodipine a été bien toléré à des doses allant jusqu'à 10 mg par jour. La plupart des effets indésirables rapportés au cours du traitement par l'amlodipine étaient de gravité légère ou modérée. Dans les essais cliniques contrôlés comparant directement l'amlodipine (N = 1 730) à des doses allant jusqu'à 10 mg au placebo (N = 1 250), l'arrêt de l'amlodipine en raison d'effets indésirables n'a été nécessaire que chez environ 1,5 % des patients et n'était pas significativement différent du placebo (environ 1 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les maux de tête et les œdèmes. L'incidence (%) des effets secondaires survenus en fonction de la dose est la suivante :

Événements indésirables	2,5 mg (N = 275) %	5 mg (N = 296) %	10mg (N = 268) %	Placebo (N = 520) %
Œdème	1.8	3.0	10.8	0,6
Vertiges	1.1	3.4	3.4	1,5
Rinçage	0,7	1.4	2.6	0,0
Palpitation	0,7	1.4	4.5	0,6

AMLOAS-AT

(Amlodipine 5 mg et Aténolol 50 mg comprimés)

D'autres effets indésirables qui n'étaient pas clairement liés à la dose, mais qui ont été rapportés avec une incidence supérieure à 1,0 % dans les essais cliniques contrôlés par placebo, comprenaient les suivants :

	Amlodipine (%) (N = 1 730)	Placebo (%) (N = 1 250)
Mal de tête	7.3	7.8
Fatigue	4.5	2.8
Nausée	2.9	1.9
Douleur abdominale	1.6	0,3
Somnolence	1.4	0,6

Pour plusieurs effets indésirables qui semblent liés au médicament et à la dose, l'incidence du traitement par l'amlodipine a été plus élevée chez les femmes que chez les hommes, comme le montre le tableau suivant :

Événement indésirable	Amlodipine		Placebo	
	Mâle (%) (N = 1 218)	Femelle (%) (N = 512)	Mâle (%) (N = 914)	Femelle (%) (N = 336)
Œdème	5.6	14.6	1.4	5.1
Rinçage	1,5	4.5	0,3	0,9
Palpitations	1.4	3.3	0,9	0,9
Somnolence	1.3	1.6	0,8	0,3

Les événements suivants sont survenus chez <1 % mais >0,1 % des patients lors d'essais cliniques contrôlés ou dans des conditions d'essais ouverts ou d'expérience de commercialisation où une relation causale est incertaine ; ils sont répertoriés pour alerter le médecin d'une éventuelle relation :

Cardiovasculaire : arythmie (y compris tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire), bradycardie, douleur thoracique, hypotension, ischémie périphérique , syncope, tachycardie, étourdissements posturaux, hypotension orthostatique, vascularite.

Système nerveux central et périphérique : hypoesthésie, neuropathie périphérique, paresthésie , tremblements, vertiges.

Gastro-intestinal : Anorexie, constipation, dysphagie, diarrhée , flatulences, pancréatite, vomissements, hyperplasie gingivale.

Général : Réaction allergique, asthénie**, maux de dos, bouffées de chaleur, malaise, douleur, frissons, prise de poids, perte de poids.

Système musculo-squelettique : Arthralgie, arthrose, crampes musculaires**, myalgie.

Psychiatrique : Dysfonctionnement sexuel (masculin** et féminin), insomnie, nervosité, dépression, rêves anormaux, anxiété, dépersonnalisation.

Système respiratoire : Dyspnée **, épistaxis.

Peau et annexes : œdème de Quincke , érythème polymorphe, prurit, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse.

Sens spéciaux : Vision anormale, conjonctivite, diplopie, douleur oculaire, acouphènes. Système urinaire : fréquence des mictions, troubles de la miction, nycturie.

Système nerveux autonome : bouche sèche, transpiration accrue. Métabolique et Nutritionnel : Hyperglycémie , soif.

Hématopoïétique : Leucopénie, purpura, thrombocytopénie .

**Ces événements sont survenus dans moins de 1 % dans les essais contrôlés par placebo, mais l'incidence de ces effets secondaires était comprise entre 1 % et 2 % dans toutes les études à doses multiples.

Les événements suivants sont survenus chez <0,1 % des patients : insuffisance cardiaque, irrégularité du pouls, extrasystoles, décoloration de la peau, urticaire, sécheresse cutanée, alopecie, dermatite, faiblesse musculaire, contractions musculaires, ataxie, hypertonie, migraine, peau froide et moite, apathie, agitation. , amnésie, gastrite, augmentation de l'appétit, selles molles, toux, rhinite, dysurie, polyurie, parosmie, perversion du goût, accommodation visuelle anormale et xérophtalmie.

D'autres réactions sont survenues sporadiquement et ne peuvent être distinguées des médicaments ou d'états pathologiques concomitants tels que l'infarctus du myocarde et l'angine de poitrine.

Le traitement par l'amlodipine n'a pas été associé à des changements cliniquement significatifs dans les tests de laboratoire de routine. Aucun changement cliniquement significatif n'a été observé dans le potassium sérique, la glycémie, les triglycérides totaux, le cholestérol total, le cholestérol HDL, l'acide urique, l'azote uréique du sang ou la créatinine.

Dans les études CAMELOT et PREVENT, le profil des événements indésirables était similaire à celui

rapporté précédemment (voir ci-dessus), l'événement indésirable le plus courant étant l'œdème périphérique .

Expérience post-commercialisation :

Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

L'événement post-commercialisation suivant a été rarement rapporté lorsque la relation causale est incertaine : gynécomastie . Depuis la commercialisation, un ictère et une élévation des enzymes hépatiques (essentiellement compatibles avec une cholestase ou une hépatite), dans certains cas suffisamment graves pour nécessiter une hospitalisation, ont été rapportés en association avec l'utilisation de l'amlodipine.

	Thérapie conventionnelle plus aténolol (n = 244)	Thérapie conventionnelle seule (n = 233)
Bradycardie	43 (18%)	24 (10%)
Hypotension	60 (25%)	34 (15%)
Bronchospasme	3 (1,2%)	2 (0,9%)
Insuffisance cardiaque	46 (19%)	56 (24%)
Blocage cardiaque	11 (4,5%)	10 (4,3%)
BBB+Majeur	16 (6,6%)	28 (12%)
Déviatiion de l'axe		
Tachycardie supraventriculaire	28 (11,5%)	45 (19%)
Fibrillation auriculaire	12 (5%)	29 (11%)
Flutter auriculaire	4 (1,6%)	7 (3%)
Tachycardie ventriculaire	39 (16%)	52 (22%)
Récidive cardiaque	0 (0%)	6 (2,6%)
Arrêts cardiaques totaux	4 (1,6%)	16 (6,9%)
Arrêts cardiaques non mortels	4 (1,6%)	12 (5,1%)
Décès	7 (2,9%)	16 (6,9%)

AMLOAS-AT
 (Amlodipine 5 mg et Aténolol 50 mg comprimés)

Chocs cardiogéniques	1 (0,4%)	4 (1,7%)
Développement du ventricule communication septale	0 (0%)	2 (0,9%)
Développement de la mitrale régurgitation	0 (0%)	2 (0,9%)
Insuffisance rénale	1 (0,4%)	0 (0%)
Embolie pulmonaire	43 (18%)	24 (10%)

L'amlodipine a été utilisée en toute sécurité chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique, d'insuffisance cardiaque congestive bien compensée, de maladie coronarienne, de maladie vasculaire périphérique, de diabète sucré et de profils lipidiques anormaux.

Aténolol :

La plupart des effets indésirables ont été légers et transitoires.

Les estimations de fréquence dans le tableau suivant proviennent d'études contrôlées chez des patients hypertendus dans lesquelles les effets indésirables ont été soit volontaires par les patients (études américaines), soit provoqués, par exemple par une liste de contrôle (études étrangères). La fréquence rapportée des effets indésirables provoqués était plus élevée chez les patients traités par l'aténolol que par le placebo que lorsque ces réactions étaient volontaires. Lorsque la fréquence des effets indésirables de l'aténolol et du placebo est similaire, une relation causale avec l'aténolol est incertaine.

Infarctus aigu du myocarde:

Dans une série d'études sur le traitement de l'infarctus aigu du myocarde, la bradycardie et l'hypotension sont survenues plus fréquemment, comme on pouvait s'y attendre pour tout bêtabloquant, chez les patients traités par l'aténolol que chez les patients témoins. Cependant, ceux-ci répondaient généralement à l'atropine et/ou à l'arrêt d'une dose supplémentaire d'aténolol. L'aténolol n'a pas augmenté l'incidence de l'insuffisance cardiaque. Les agents inotropes étaient rarement utilisés. La fréquence signalée de ces événements et d'autres événements survenus au cours de ces enquêtes est indiquée dans le tableau suivant.

Dans une étude portant sur 477 patients, les événements indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration IV et/ou orale d'aténolol :

Dans l'étude internationale ultérieure sur la survie à l'infarctus (ISIS-1), incluant plus de 16 000 patients,

dont 8 037 ont été randomisés pour recevoir un traitement par atéinolol, la posologie de l'atéinolol IV et par voie orale ultérieure a été soit interrompue, soit réduite pour les raisons suivantes :

Les raisons pour Réduit				
	IV Atéinolol Dose réduite		Oral Partiel	
	(<5 mg)*		Dose	
Hypotension/Bradycardie	105	(1,3%)	1168	(14,5%)
Cardiogène choc	4	(0,04%)	35	(0,44%)
Ré-infarctus	0	(0%)	5	(0,06%)
Cardiaque arrêter	5	(0,06%)	28	(0,34%)
Cœur bloc (>premier degré)	5	(0,06%)	143	(1,7%)
Cardiaque échec	1	(0,01%)	233	(2,9%)
Arythmies	3	(0,04%)	22	(0,27%)
Bronchospasme	1	(0,01%)	50	(0,62%)

*La dose complète était de 10 mg et certains patients ont reçu moins de 10 mg mais plus de 5 mg.

Au cours de la commercialisation de l'atéinolol, les effets suivants ont été rapportés en relation temporelle avec l'utilisation du médicament : augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine, hallucinations, maux de tête, impuissance, maladie de La Peyronie , hypotension orthostatique, pouvant être associée à une syncope, éruption psoriasiforme. ou exacerbation du psoriasis, des psychoses, du purpura, de l'alopecie réversible, de la thrombocytopénie, des troubles visuels, du syndrome des sinus et de la bouche sèche. L'atéinolol, comme d'autres bêtabloquants, a été associé au développement d'anticorps antinucléaires (ANA), au syndrome lupique et au phénomène de Raynaud. **Effets indésirables potentiels :**

De plus, une série d'effets indésirables ont été rapportés avec d'autres agents bêta-bloquants et peuvent être considérés comme des effets indésirables potentiels de l'atéinolol.

Hématologique :

Agranulocytose. Allergique:

Fièvre, associée à des douleurs et des maux de gorge, un laryngospasme et une détresse respiratoire.

Système nerveux central:

Dépression mentale réversible évoluant vers la catatonie, un syndrome aigu réversible caractérisé par une désorientation du temps et du lieu ; perte de mémoire à court terme ; labilité émotionnelle avec sensorium légèrement trouble ; et une diminution des performances en neuropsychométrie .

Gastro-intestinal :

Thrombose artérielle mésentérique , colite ischémique . Autre:

Éruption érythémateuse. Divers:

médicaments bêta -bloquants ont été rapportés . L'incidence signalée est faible et, dans la plupart des cas, les symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé si une telle réaction n'est pas autrement explicable. Les patients doivent être étroitement surveillés après l'arrêt du traitement.

Le syndrome oculomucocutané associé au bêtabloquant practolol n'a pas été rapporté avec l'aténolol. En outre, un certain nombre de patients qui avaient déjà manifesté des réactions établies au practolol ont été transférés vers un traitement à l'aténolol avec résolution ou quiescence ultérieure de la réaction.

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice/risque du médicament.

4.9 SURDOSAGE Amlodipine :

Un surdosage pourrait provoquer une vasodilatation périphérique excessive avec une hypotension marquée et, éventuellement, une tachycardie réflexe. Chez l'humain, l'expérience en matière de surdosage intentionnel d'amlodipine est limitée. Des doses orales uniques de maléate d'amlodipine équivalentes à 40 mg d'amlodipine/kg et 100 mg d'amlodipine/kg chez la souris et le rat, respectivement, ont provoqué la mort. Des doses orales uniques de maléate d'amlodipine équivalentes à 4 mg d'amlodipine/kg ou plus chez le chien (11 fois ou plus la dose humaine maximale recommandée sur une base en mg/m²) ont provoqué une vasodilatation périphérique et une hypotension marquées. En cas de surdosage massif, instaurer une surveillance cardiaque et respiratoire active . Des mesures fréquentes de la tension artérielle sont essentielles. Devrait une hypotension se produire, fournir un soutien cardiovasculaire, y compris une élévation des extrémités et du administration judicieuse des liquides. Si l'hypotension ne répond pas à ces mesures conservatrices mesures, envisager l'administration de vasopresseurs (tels que la phényléphrine) en faisant attention à volume circulant et débit urinaire.

L'amlodipine étant fortement liée aux protéines, l'hémodialyse n'est pas probable être de avantage.

Aténolol :

Un surdosage en atéanolol a été rapporté, des patients ayant survécu à des doses aiguës pouvant atteindre 5 g. Un la mort était signalé dans un homme avoir pris comme beaucoup comme dix g avec acuité. Le prédominant symptômes signalé suivant atéanolol surdose sont léthargie, désordre de respiratoire conduire, une respiration sifflante, sinus pause, et bradycardie. En plus, commun effets associé avec surdosage de tout agent bêta-bloquant adrénergique et qui pourrait également être attendu avec l'atéanolol surdose sont congestif cœur échec, hypotension, bronchospasme et/ou hypoglycémie . Le traitement du surdosage doit viser à éliminer tout médicament non absorbé par voie induite. vomissements, lavage gastrique ou administration de charbon actif. L'atéanolol peut être éliminé du circulation générale par hémodialyse . D'autres modalités de traitement doivent être utilisées au médecin & # 39;à la discrétion et peut inclure le suivant:

Bradycardie :

IV atropine. Si là est Non réponse à vagal blocus, donner isoprotérénol avec prudence. Dans réfractaire cas, un transveineux cardiaque stimulateur cardiaque peut être indiqué.

Cœur Bloc (Deuxième- ou Troisième degré):

Isoprotérénol ou transveineux cardiaque stimulateur cardiaque.Insuffisance cardiaque :

Numériser le patient et administrer un diurétique. Glucagon a a été signalé à être utile.Hypotension :

Vasopresseurs tel comme dopamine ou norépinéphrine (lévartérénol). Moniteur sang pression en continu.

Bronchospasme :

Un bêta2-stimulant tel que l'isoprotérénol ou la terbutaline et/ou l'aminophylline.Hypoglycémie :

IV glucose.

Basé sur le gravité de symptômes, gestion peut exiger intensif soutien se soucier et installations pour postuler cardiaque et respiratoire soutien.

5. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

5.1 Pharmacodynamique propriétés:Amlodipine :

Pharmacologique Classe: Calcium canal bloqueur.

ATC : C08CA01

Mécanisme d'action :

L'amlodipine est un antagoniste du calcium dihydropyridine (antagoniste des ions calcium ou bloqueur des canaux lents) qui inhibe l'afflux transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse vasculaire et le muscle cardiaque. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de liaison dihydropyridine et non dihydropyridine. Les processus contractiles du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent du mouvement des ions calcium extracellulaires dans ces cellules via des canaux ioniques spécifiques. L'amlodipine inhibe sélectivement l'afflux d'ions calcium à travers les membranes cellulaires, avec un effet plus important sur les cellules musculaires lisses vasculaires que sur les cellules du muscle cardiaque. Des effets inotropes négatifs peuvent être détectés in vitro, mais de tels effets n'ont pas été observés chez des animaux intacts aux doses thérapeutiques. La concentration sérique de calcium n'est pas affectée par l'amlodipine. Dans la plage de pH physiologique, l'amlodipine est un composé ionisé ($pK_a = 8,6$) et son interaction cinétique avec le récepteur des canaux calciques est caractérisée par un taux progressif d'association et de dissociation avec le site de liaison du récepteur, entraînant un début progressif de l'effet.

L'amlodipine est un vasodilatateur artériel périphérique qui agit directement sur le muscle lisse vasculaire pour provoquer une réduction de la résistance vasculaire périphérique et une réduction de la pression artérielle.

Les mécanismes précis par lesquels l'amlodipine soulage l'angine de poitrine n'ont pas été entièrement définis, mais on pense qu'ils incluent les suivants :

Angine d'effort : chez les patients souffrant d'angine d'effort, l'amlodipine réduit la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le cœur travaille et réduit le produit de fréquence et de pression, et donc la demande en oxygène du myocarde, à tout niveau d'exercice donné.

Angine vasospastique : il a été démontré que l'amlodipine bloque la constriction et rétablit le flux sanguin dans les artères coronaires et les artérioles en réponse au calcium, à l'épinéphrine de potassium, à la sérotonine et à l'analogue du thromboxane A₂ dans des modèles animaux expérimentaux et dans des vaisseaux coronaires humains in vitro. Cette inhibition du spasme coronarien est responsable de l'efficacité de l'amlodipine dans l'angor vasospastique (de Prinzmetal ou variante).

Aténolol :

Classe pharmacologique : Agents bêta-bloquants.

Mécanisme d'action :

L'aténolol est un agent bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques bêta₁-sélectif (cardio-sélectif) sans

activités stabilisatrices de membrane ou sympathomimétiques intrinsèques (agonistes partiels). Cet effet préférentiel n'est cependant pas absolu et, à des doses plus élevées, l'aténolol inhibe les récepteurs bêta2-adrénergiques, situés principalement dans la musculature bronchique et vasculaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

Amlodipine :

Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine, l'absorption produit des concentrations plasmatiques maximales entre 6 et 12 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 90 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas altérée par la présence d'aliments. L'amlodipine est largement (environ 90 %) convertie en métabolites inactifs via le métabolisme hépatique.

avec 10 % du composé d'origine et 60 % des métabolites excrétés dans l'urine. Des études ex vivo ont montré qu'environ 93 % du médicament en circulation est lié aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

L'élimination plasmatique est biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures.

Les taux plasmatiques d'amlodipine à l'état d'équilibre sont atteints après 7 à 8 jours d'administration quotidienne consécutive. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas significativement influencée par l'insuffisance rénale. Les patients souffrant d'insuffisance rénale peuvent donc recevoir la dose initiale habituelle.

Les patients âgés et les patients insuffisants hépatiques présentent une clairance diminuée de l'amlodipine, ce qui entraîne une augmentation de l'aire sous courbe (ASC) d'environ 40 à 60 %, et une dose initiale plus faible peut être nécessaire. Une augmentation similaire de l'ASC a été observée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Patients pédiatriques :

Soixante-deux patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans ont reçu des doses d'amlodipine comprises entre 1,25 mg et 20 mg. La clairance et le volume de distribution ajustés en fonction du poids étaient similaires aux valeurs observées chez les adultes.

Aténolol :

Chez l'homme, l'absorption d'une dose orale est rapide et constante mais incomplète. Environ 50 % d'une dose orale est absorbée par le tractus gastro-intestinal, le reste étant excrété sous forme inchangée dans les selles . Les niveaux sanguins maximaux sont atteints entre 2 et 4 heures après l'ingestion.

Contrairement au propranolol ou au métoprolol, mais comme le nadolol, l'aténolol est peu ou pas métabolisé par le foie et la partie absorbée est éliminée principalement par excrétion rénale. Plus de 85 % d'une dose IV est excrétée dans l'urine dans les 24 heures, contre environ 50 % pour une dose orale.

L'aténolol diffère également du propranolol en ce sens que seule une petite quantité (6 à 16 %) est liée aux protéines plasmatiques. Ce profil cinétique se traduit par des taux plasmatiques de médicament relativement constants avec une variation interpatients d'environ 4 fois.

La demi-vie d'élimination de l'aténolol oral est d'environ 6 à 7 heures et il n'y a aucune altération du profil cinétique du médicament par une administration chronique. Après administration IV, les taux plasmatiques maximaux sont atteints en 5 minutes. Les baisses par rapport aux niveaux maximaux sont rapides (5 à 10 fois) au cours des 7 premières heures ; par la suite, les taux plasmatiques diminuent avec une demi-vie similaire à celle du médicament administré par voie orale.

Après des doses orales de 50 mg ou 100 mg, les effets bêtabloquants et antihypertenseurs persistent pendant au moins 24 heures. Lorsque la fonction rénale est altérée, l'élimination de l'aténolol est étroitement liée au débit de filtration glomérulaire ; une accumulation significative se produit lorsque la clairance de la créatinine tombe en dessous de 35 ml/min/1,73 m².

5.3 Données de sécurité préclinique : Aucune

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients :

Cellulose microcristalline (diluant), amidon de maïs (liant), lactose (diluant), glycolate d'amidon de sodium (désintégrant), silice colloïdale anhydre (antiadhérent), stéarate de magnésium (lubrifiant), eau purifiée (solvant).

6.2 Incompatibilités : Aucun.

6.3 Durée de conservation : 36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation :

Conserver à une température inférieure à 30°C. Protégez de la lumière et de l'humidité. Gardez le médicament hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenu du récipient :

3x10 comprimés (10 comprimés emballés dans un blister Alu/Alu et ces 3 blisters sont emballés dans un carton unitaire imprimé avec la notice d'emballage.)

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations :

Aucune exigence particulière.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

ASMOH LABORATORIES LIMITED

Registered Office: A-19, 1st floor, Gazipur village, Delhi- 110096.

Email : info@asmohlab.com, Web : www.asmohlab.com.

8. SITE DU FABRICANT :

ASMOH LABORATORIES LIMITED

K.NO 705, NALAGARH ROAD, MALKU MAJRA,

TEHSIL NALAGARH, BADDI, DISTT. SOLAN, H.P. (INDIA)

E-mail: info@asmohlab.com

Web : www.asmohlab.com

9. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : N^o10012/14

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :

30/09/2019 to 30/09/2024

11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE : 03/2024

12. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : LISTE I

13. UNE LISTE DE SUBSTANCES TOXIQUES : NA

AMLOAS-AT
(Amlodipine 5 mg & Atenolol 50 mg Tablets)
MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

1.3.2 Patient Information leaflet:

==== *NA*====