

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**1. Dénomination du médicament**

Comprimés d'Amlodipine 5 mg/10 mg

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé non enrobé contient :

Bésilate d'amlodipine BP équivalent à

Amlodipine sous forme de base.....5 mg/10 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. Forme pharmaceutique

Comprimé

4. Informations cliniques**4.1 Indications thérapeutiques****➤ Hypertension**

Le comprimé d'Amlodipine est indiqué dans le traitement de l'hypertension, visant à réduire la pression artérielle. Cette diminution contribue à réduire le risque d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals, en particulier les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde.

La maîtrise de la pression artérielle élevée doit faire partie intégrante de la gestion complète des risques cardiovasculaires, comprenant, le cas échéant, le contrôle lipidique, la gestion du diabète, un traitement antithrombotique, le sevrage tabagique, l'exercice physique, et une réduction de l'apport en sodium. De nombreux patients nécessiteront plus d'un médicament pour atteindre les objectifs de pression artérielle. Pour des conseils spécifiques sur les objectifs et la gestion, veuillez consulter les directives publiées, telles que celles du programme éducatif national sur l'hypertension artérielle du Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Plusieurs médicaments antihypertenseurs, appartenant à diverses classes pharmacologiques et présentant différents mécanismes d'action, ont été démontrés dans des essais contrôlés randomisés pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Il peut être conclu que c'est la réduction de la pression artérielle, et non une autre propriété pharmacologique des médicaments, qui est largement responsable de ces bienfaits. Le bénéfice cardiovasculaire le plus important et constant a été une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral, mais des réductions de l'infarctus du myocarde et de la mortalité cardiovasculaire ont également été régulièrement observées.

Une pression artérielle systolique ou diastolique élevée augmente le risque cardiovasculaire, et l'augmentation absolue du risque par mmHg est plus importante à des pressions artérielles plus élevées. Ainsi, même des réductions modestes de l'hypertension sévère peuvent procurer des avantages substantiels. La réduction relative du risque lié à la diminution de la pression artérielle est similaire entre les populations présentant des risques absolus variables, de sorte que l'avantage absolu est plus important chez les patients présentant un risque plus élevé indépendamment de leur hypertension (par exemple, les patients atteints de diabète ou d'hyperlipidémie), et ces patients devraient bénéficier d'un traitement plus agressif visant un objectif de pression artérielle plus bas.

Certains médicaments antihypertenseurs ont des effets moindres sur la pression artérielle (en monothérapie) chez les patients noirs, et de nombreux médicaments antihypertenseurs ont des indications et des effets supplémentaires approuvés (par exemple, sur l'angine de poitrine, l'insuffisance cardiaque ou la néphropathie diabétique). Ces considérations peuvent guider la sélection du traitement.

Le comprimé d'Amlodipine peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs

➤ Angine chronique stable***Angine chronique stable***

Le comprimé d'Amlodipine est indiqué pour le traitement symptomatique de l'angine chronique stable. Il peut être utilisé en monothérapie ou en

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
association avec d'autres agents antiangineux.

Angine vasospastique (angine de Prinzmetal ou angine variante)

Le comprimé d'Amlodipine est indiqué pour le traitement de l'angine vasospastique confirmée ou suspectée. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres agents antiangineux.

Maladie coronarienne documentée par angiographie

Chez les patients récemment diagnostiqués d'une maladie coronarienne documentée par angiographie et sans insuffisance cardiaque ou une fraction d'éjection inférieure à 40%, le comprimé d'Amlodipine est indiqué pour réduire le risque d'hospitalisation pour angine et diminuer le risque d'une procédure de revascularisation coronarienne.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose orale antihypertensive initiale habituelle du comprimé d'Amlodipine est de 5 mg une fois par jour, avec une dose maximale de 10 mg une fois par jour.

Les patients de petite taille, fragiles, ou âgés, ainsi que ceux souffrant d'une insuffisance hépatique, peuvent débuter avec 2,5 mg une fois par jour. Cette dose peut également être utilisée lors de l'ajout du comprimé d'Amlodipine à une autre thérapie antihypertensive.

Ajustez la posologie en fonction des objectifs de la pression artérielle. En règle générale, attendez 7 à 14 jours entre chaque étape de titration. Cependant, titrez plus rapidement si cela est cliniquement justifié, à condition d'évaluer fréquemment le patient.

Angine : La dose recommandée pour l'angine chronique stable ou vasospastique est de 5 à 10 mg, la dose minimale étant préconisée chez les personnes âgées et chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique. Dans la majorité des cas, 10 mg sont nécessaires pour obtenir un effet adéquat.

Maladie coronarienne : La plage de dose recommandée pour les patients atteints de maladie coronarienne est de 5 à 10 mg une fois par jour. Dans les études cliniques, la majorité des patients ont nécessité 10 mg.

Population pédiatrique

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

La dose orale antihypertensive efficace chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg à 5 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 5 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

Mode d'administration

Comprimé à administrer par voie orale.

4.3 Contre-indications

Le comprimé d'Amlodipine est contre-indiqué chez les patients présentant une sensibilité connue à l'amlodipine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Hypotension**

Une hypotension symptomatique est possible, surtout chez les patients atteints de sténose aortique sévère. En raison du début d'action progressif, une hypotension aiguë est improbable.

Augmentation de l'angine ou de l'infarctus du myocarde

Une aggravation de l'angine et un infarctus aigu du myocarde peuvent survenir après le début ou l'augmentation de la dose d'Amlodipine, en particulier chez les patients atteints de cardiopathie coronarienne obstructive sévère.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique

Étant donné que l'amlodipine est métabolisée de manière extensive par le foie et que la demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{1/2}$) est de 56 heures chez les patients présentant une fonction hépatique altérée, la titration doit être lente lors de l'administration d'Amlodipine aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**Impact d'autres médicaments sur l'amlodipine***Inhibiteurs du CYP3A*

La co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A (modérés et puissants) entraîne une exposition systémique accrue à l'amlodipine et peut nécessiter une réduction de la dose. Surveillez les symptômes d'hypotension et d'œdème lorsque l'amlodipine est co-administrée avec des inhibiteurs du CYP3A pour déterminer la nécessité d'un ajustement de dose.

Inducteurs du CYP3A

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Aucune information n'est disponible sur les effets quantitatifs des inducteurs du CYP3A sur l'amlodipine. La pression artérielle doit être étroitement surveillée lorsque l'amlodipine est co-administrée avec des inducteurs du CYP3A.

Sildénafil

Surveillez l'hypotension lorsque le sildénafil est co-administré avec l'amlodipine [voir Pharmacologie Clinique].

Impact de l'amlodipine sur d'autres médicaments*Simvastatine*

La co-administration de simvastatine avec l'amlodipine augmente l'exposition systémique à la simvastatine. Limitez la dose de simvastatine chez les patients prenant de l'amlodipine à 20 mg par jour.

Immunosuppresseurs

L'amlodipine peut augmenter l'exposition systémique de la ciclosporine ou du tacrolimus lorsqu'ils sont co-administrés.

Une surveillance fréquente des concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine et de tacrolimus est recommandée et ajustez la dose si nécessaire.

4.6 Grossesse et allaitement**Grossesse :**

Les données limitées disponibles, basées sur des rapports après commercialisation de l'utilisation d'Amlodipine chez des femmes enceintes, ne sont pas suffisantes pour fournir des informations sur le risque associé au médicament en ce qui concerne les malformations majeures et les fausses couches. Il existe des risques pour la mère et le fœtus associés à une hypertension mal contrôlée pendant la grossesse. Dans la littérature médicale, les études de reproduction animale n'ont montré aucun signe d'effets développementaux indésirables lorsque des rats et des lapins enceintes ont été traités par voie orale avec du maléate d'amlodipine pendant l'organogenèse à des doses d'environ 10 et 20 fois la dose humaine maximale recommandée (DHMR), respectivement. Cependant, chez les rats, la taille de la portée a été significativement réduite (d'environ 50 %) et le nombre de morts intra-utérines a été significativement augmenté (environ 5 fois). Amlodipine a prolongé à cette dose à la fois la période de gestation et la durée du travail chez les rats.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Le risque estimé de malformations majeures et de fausses couches pour la population indiquée est inconnu. Toutes les grossesses présentent un risque de malformation, de perte ou d'autres résultats indésirables.

Considérations cliniques*Risque maternel et/ou embryonnaire/fœtal lié à la maladie*

L'hypertension pendant la grossesse augmente le risque maternel de prééclampsie, de diabète gestationnel, d'accouchement prématuré et de complications à l'accouchement (par exemple, nécessité de césarienne et hémorragie post-partum). L'hypertension augmente le risque fœtal de restriction de croissance intra-utérine et de mort intra-utérine. Les femmes enceintes hypertendues doivent être surveillées attentivement et gérées en conséquence.

Données*Données animales*

Selon la littérature médicale, aucune preuve de tératogénicité ou d'autres toxicités embryonnaires/fœtales n'a été trouvée lorsque des rats et des lapins enceintes ont été traités par voie orale avec du maléate d'amlodipine à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (environ 10 et 20 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) en fonction de la surface corporelle, respectivement) au cours de leurs périodes respectives d'organogenèse majeure. Cependant, chez les rats, la taille de la portée a été significativement réduite (d'environ 50 %) et le nombre de morts intra-utérines 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. Le maléate d'amlodipine a prolongé à cette dose à la fois la période de gestation et la durée du travail chez les rats.

Allaitement**Résumé des risques**

Les données limitées disponibles à partir d'études cliniques publiées dans la littérature médicale indiquent que l'amlodipine est présent dans le lait maternel à

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

une dose relative médiane estimée de 4,2 %. Aucun effet indésirable de l'amlodipine n'a été observé sur le nourrisson allaité. Aucune information disponible sur les effets de l'amlodipine sur la production de lait.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'amlodipine peut avoir une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Si les patients prenant de l'amlodipine souffrent de vertiges, de maux de tête, de fatigue ou de nausées, leur capacité de réaction peut être altérée. La prudence est recommandée, surtout au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés dans des essais cliniques de la littérature :

Œdème, Vertiges, Bouffées vasomotrices, Palpitations, Fatigue, Nausées, Douleurs abdominales, Somnolence.

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

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

Gastro-intestinal : anorexie, constipation, dysphagie, diarrhée, flatulence, pancréatite, vomissements, hyperplasie gingivale.

Général : réaction allergique, asthénie, douleur dorsale, bouffées de chaleur, malaise, douleur, frissons, prise de poids, perte de poids.

Système musculo-squelettique : arthralgie, arthrose, crampes musculaires, myalgie.

Psychiatrique : dysfonctionnement sexuel (homme et femme), insomnie, nervosité, dépression, rêves anormaux, anxiété, dépersonnalisation.

Système respiratoire : dyspnée, épistaxis.

Peau et annexes cutanées : angio-œdème, érythème polymorphe, prurit, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculopapulaire.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Sensations particulières : vision anormale, conjonctivite, diplopie, douleur oculaire, acouphènes.

Système urinaire : fréquence mictionnelle, trouble de la miction, nocturie.

Système nerveux autonome : bouche sèche, augmentation de la transpiration.

Métabolique et nutritionnel : hyperglycémie, soif.

Hématopoïétique : leucopénie, purpura, thrombocytopénie.

Expérience post-commercialisation

L'événement suivant a été rapporté rarement après la commercialisation, avec une relation causale incertaine : gynécomastie.

Des cas de jaunisse et d'élévations des enzymes hépatiques (principalement compatibles avec une cholestase ou une hépatite), dans certains cas suffisamment graves pour nécessiter une hospitalisation, ont été signalés en association avec l'utilisation d'amlodipine.

4.9 Surdosage

Un surdosage pourrait entraîner une vasodilatation périphérique excessive avec une hypotension marquée et éventuellement une tachycardie réflexe. Chez l'homme, l'expérience de surdosage intentionnel d'amlodipine est limitée.

Des doses uniques par voie orale de maléate d'amlodipine équivalentes à 40 mg d'amlodipine/kg et 100 mg d'amlodipine/kg chez les souris et les rats, respectivement, ont provoqué des décès. Des doses uniques par voie orale de maléate d'amlodipine équivalentes à 4 mg ou plus d'amlodipine/kg chez les chiens (11 fois ou plus la dose humaine maximale recommandée sur une base mg/m) ont provoqué une vasodilatation périphérique marquée et une hypotension.

En cas de surdosage massif, initier une surveillance active cardiaque et respiratoire. Des mesures fréquentes de la pression artérielle sont essentielles. En cas d'hypotension, fournir un soutien cardiovasculaire, notamment en élevant les membres et en administrant judicieusement des fluides. Si l'hypotension persiste sans réponse à ces mesures conservatrices, envisager l'administration de vasopresseurs (comme la phényléphrine) en prêtant attention au volume circulant

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

et à la diurèse. Comme l'amlodipine est fortement liée aux protéines, l'hémodialyse n'est probablement pas bénéfique.

5. Propriétés pharmacologiques**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

L'amlodipine est un antagoniste calcique de la dihydropyridine (antagoniste des ions calcium ou bloqueur des canaux lents) qui inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse vasculaire et le muscle cardiaque. L'amlodipine se lie à la fois aux sites de liaison de la dihydropyridine et de la nondihydropyridine. Les processus contractiles du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent du mouvement des ions calcium extracellulaires à travers des canaux ioniques spécifiques. L'amlodipine inhibe sélectivement l'entrée des ions calcium à travers les membranes cellulaires, avec un effet plus prononcé sur les cellules musculaires lisses vasculaires que sur les cellules musculaires cardiaques. Des effets inotropes négatifs peuvent être détectés *in vitro*, mais de tels effets n'ont pas été observés chez des animaux intacts à des 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 se caractérise par une association et une dissociation progressives avec le site de liaison du récepteur, entraînant un début d'effet progressif.

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 diminution de la pression sanguine.

Les mécanismes précis par lesquels l'amlodipine soulage l'angine n'ont pas été entièrement définis, mais sont pensés inclure les éléments 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 diminue le produit de la pression artérielle et du rythme cardiaque, réduisant ainsi la demande en oxygène myocardique, quel que soit le niveau d'exercice.

Angine vasospastique : L'amlodipine a démontré son efficacité en bloquant la constriction et en restaurant le flux sanguin dans les artères coronaires et les artérioles en réponse au calcium, au potassium, à l'épinéphrine, à la sérotonine et à l'analogie de la thromboxane A₂, tant dans des modèles animaux

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

expérimentaux que dans les vaisseaux coronaires humains in vitro. Cette inhibition du spasme coronarien est responsable de l'efficacité de l'amlodipine dans l'angine vasospastique (angine de Prinzmetal ou variante).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration orale de doses thérapeutiques de comprimés 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 des comprimés d'amlodipine n'est pas modifiée par la présence de nourriture.

L'amlodipine est largement convertie (environ 90%) en métabolites inactifs via le métabolisme hépatique, avec 10% du composé parent et 60% des métabolites excrétés dans l'urine. Des études ex vivo ont montré qu'environ 93% du médicament circulant est lié aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus. L'élimination du plasma est biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les niveaux plasmatiques à l'état d'équilibre de l'amlodipine sont atteints après 7 à 8 jours d'administration quotidienne consécutive.

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas significativement influencée par une insuffisance rénale. Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent donc recevoir la dose initiale habituelle.

Les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une clairance réduite de l'amlodipine, entraînant une augmentation de l'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 atteints d'insuffisance cardiaque modérée à sévère.

5.3 Données de sécurité précliniques**Cancérogénèse, Mutagenèse, Altération de la fertilité**

Dans la littérature médicale, des rats et des souris traités avec du maléate d'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour fournir des niveaux de dosage quotidiens de 0,5, 1,25 et 2,5 mg

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

d'amlodipine/kg/jour, n'ont montré aucun signe d'effet cancérigène du médicament. Pour la souris, la dose la plus élevée était, sur une base mg/m, similaire à la dose humaine maximale recommandée de 10 mg d'amlodipine/jour. Pour le rat, la dose la plus élevée était, sur une base mg/m, environ deux fois la dose humaine maximale recommandée. Pour la souris, la dose la plus élevée était, sur une base mg/m, similaire à la dose humaine maximale recommandée de jour.

Les études de mutagénicité menées avec le maléate d'amlodipine n'ont révélé aucun effet lié au médicament, que ce soit au niveau des gènes ou des chromosomes.

Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des rats traités par voie orale avec du maléate d'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (8 fois la dose humaine maximale recommandée de 10 mg/jour sur une base mg/m).

6. Données pharmaceutiques**6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline, Phosphate dicalcique dihydraté, Amidon de maïs, Gélatine, Amidon de sodium glycolate, Silice colloïdale anhydre, Talc purifié, Stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Garder sous 30°C dans un endroit sec. Protéger contre la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Bandelette d'aluminium de 10 comprimés. Trois de ces bandes sont emballées dans un carton avec une notice d'emballage.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. Fournisseur

Macleods Pharmaceuticals Ltd.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

304, Atlanta Arcade, Marol Church Road,

Andheri (East), Mumbai- 400 059,

Inde

Téléphone : +91-22-66762800

Fax : +91-22-2821 6599

E-mail: exports@macleodsphara.com

8. Numéro de référence de l'OMS (Programme de préqualification)

9. Date de la première préqualification/dernier renouvellement

10. Date de préparation du texte : 31 mars 2024

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE: List I

Références :

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=abd6a2ca-40c2-485c-bc53-dblc652505ed>