

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom Commercial Du Produit

Amlostar Plus

2. Denomination Commune Internationale

Amlodipine et Aténolol Comprimés 5mg/50mg

3. Forme Pharmaceutique

Comprimé

4. Composition Qualitative Et Quantitative

Chaque comprimé non enrobé contient:

Amlodipine BésilateBP

Eqv. à Amlodipine	5 mg
-------------------	------

Aténolol BP	50 mg
-------------	-------

Excipients	q.s
------------	-----

5. Données Cliniques

5.1. Indications thérapeutiques

AMLOSTAR PLUS est une combinaison de deux médicaments, un bloqueur des canaux calciques (Amlodipine) et un bêta-bloquant (Aténolol).

AMLOSTAR PLUS est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (hypertension essentielle).

AMLOSTAR PLUS est également utilisé pour traiter l'angor chronique stable (angine de poitrine), et peut être utile après une crise cardiaque.

5.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Voie orale.

Il faut prendre les comprimés avec un verre d'une boisson (par exemple un verre d'eau), avec ou sans nourriture.

Posologie

Adultes

Pour le traitement de l'hypertension et de l'angor, la dose initiale habituelle est d'un comprimé, une fois par jour. Si l'on ne peut obtenir l'effet thérapeutique souhaité dans les 2 à 4 semaines, on peut augmenter la posologie à 2 comprimés par jour en une seule prise en fonction de la réponse individuelle du patient au traitement.

La dose quotidienne maximale est de 2 comprimés.

5. 3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Hypotension grave
- Bradycardie sinusale
- Trouble cardiaque de 2^{ème} ou 3^{ème} degré,
- Choc, incluant choc cardiogénique,
- obstruction à l'éjection du ventricule gauche (par ex. sténose aortique de degré élevé),
- insuffisance cardiaque congestive
- Grossesse.

5.4. Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- L'angine grave et / ou l'infarctus du myocarde

Rarement, des patients, en particulier ceux avec une maladie coronarienne obstructive sévère, n'ont développé une augmentation de la fréquence connue, la durée et / ou la gravité de l'angine de poitrine ou un infarctus du myocarde aigu au début du traitement avec un bloqueur

des canaux calciques ou au moment de l'augmentation de la dose. Le mécanisme de cet effet n'a pas été élucidé.

- Obstacle à l'éjection (sténose aortique) :

L'Amlodipine doit être utilisée avec précaution en présence d'une obstruction à l'éjection ventriculaire gauche fixe (sténose aortique).

- Utilisation chez les patients ayant une fonction hépatique altérée.

Il n'y a pas d'études adéquates chez les patients présentant une insuffisance hépatique et aucune recommandation de posologie n'a été établie. Dans un petit nombre de patients avec une insuffisance hépatique légère, il est recommandé d'administrer une dose unique d'un comprimé ; la demi-vie de l'Amlodipine est prolongée chez l'insuffisant hépatique. Les recommandations posologiques à suivre dans ce cas n'ayant pas encore été établies, il convient d'administrer le produit avec précaution chez ces patients et une surveillance attentive doit être effectuée. Une dose de départ plus faible peut être nécessaire.

Le retrait de Bêta-bloquant ne donne aucune protection à l'Amlodipine contre les dangers du retrait brusque du bêta-bloquant et un tel retrait doit être effectué par la réduction progressive de la dose de bêta-bloquant.

Administrés aux patients avec des antécédents de réaction anaphylactique à certains allergènes, l'Aténolol peut provoquer une réaction sévère à ces allergènes. Il est possible que ces patients ne réagissent pas à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter de telles réactions allergiques.

Une attention particulière doit être exercée chez les patients souffrant de ce qui suit:

- Bradycardie de moins de 50 pouls / minute
- Maladie vasculaire périphérique
- Phénomène de Raynaud

La dose normale doit être réduite chez les patients âgés ou chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Les patients âgés ne peuvent pas réagir aussi bien à l'Aténolol comme les jeunes patients. Dans les périodes péri-opératoires, il est généralement déconseillé de réduire la dose à laquelle le patient est habitué, car il peut y avoir un danger d'aggravation de l'angine de poitrine ou de l'hypertension. La réponse tachycardie normale d'un patient à l'hypovolémie

ou à une perte de sang peut être obscurcie pendant ou après la chirurgie. Une attention particulière doit être prise à cet égard.

Précautions:

Une chute excessive de la pression artérielle peut survenir chez les patients âgés.

Prudence chez les patients atteints de BPCO, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance cardiaque congestive, un angor vasospastique, d'insuffisance hépatique et rénale.

La prudence est recommandée chez les patients diabétiques chez qui les bêta-bloquants peuvent masquer une tachycardie survenant avec l'hypoglycémie.

L'arrêt du traitement doit être progressif.

L'allaitement.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

Ne pas utiliser dans le phéochromocytome non traité.

5.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Amlodipine

- Inhibiteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante d'Amlodipine puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'Erythromycine, la Clarithromycine, Verapamil ou Diltiazem) peut induire une augmentation significative de l'exposition à l'Amlodipine. L'expression clinique de ces variations PC peut être plus marquée chez les patients âgés. Une surveillance clinique et un ajustement de la dose peuvent donc s'avérer nécessaires.
- Inducteurs du CYP3A4 : on ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'Amlodipine. L'utilisation concomitante d'nducteurs du CYP3A4 (Rifamicine, millepertuis) peut induire une diminution des concentrations plasmatiques d'Amlodipine.

L'Amlodipine doit s'utilisé avec prudence en association avec des inducteurs du CYP3A4.

Aténolol

- Alcool:utilisation concomitante d'alcool peut conduire à un effet hypotenseur amélioré.
- Alpha-bloquants - Certains patients éprouvent une hypotension orthostatique aiguë, une tachycardie et des palpitations lorsqu'ils commencent à prendre certains alpha-

bloquants (par exemple, la prazosine, alfuzosine, et la térazosine), cela peut être exacerbé s'ils prennent déjà un bêtabloquant. Il est recommandé qu'ils devraient commencer avec une faible dose de ces alpha-bloquants, et la première dose doit être prise juste avant de se coucher. Les patients doivent être avertis de la possibilité d'hypotension orthostatique et sur la façon de la gérer (fixe, soulever les jambes et se lever lentement). Lors de l'ajout d'un bêtabloquant à un alpha-bloquant, il peut être conseillé de diminuer la dose de l'alpha-bloquant et retirer comme nécessaire.

- Anesthésie : la prudence s'impose lors de l'utilisation d'anesthésiques au cours d'un traitement par l'aténolol. L'anesthésiste doit être informé d'un traitement par β -bloquants. Le choix doit se porter sur un anesthésique dont l'activité inotrope négative est la plus faible. L'utilisation simultanée de β -bloquants et d'anesthésiques peut diminuer la tachycardie réflexe et accroître le risque d'hypotension.
- On évitera les anesthésiques qui entraînent une dépression myocardique.
- Anti-arythmiques : il faut être prudent lors de la prescription d'un médicament bêta-bloquant adrénergiques avec des agents anti-arythmiques de la classe I tels que le disopyramide, la quinidine et l'amiodarone qui peuvent potentialiser l'allongement du temps de conduction atrial et provoquer des effets inotropes négatifs.
- Antidiabétiques : l'utilisation concomitante avec de l'insuline et antidiabétiques oraux peuvent intensifier l'effet d'abaissement de la glycémie. Un blocage bêta-adrénergique peut prévenir l'apparition des signes de l'hypoglycémie (tachycardie).
- Les inhibiteurs calciques : l'administration concomitante de dérivés de la dihydropyridine (par exemple la Nifédipine), peut augmenter le risque d'hypotension, et chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque latente, un traitement par bêta-bloquants peut entraîner une insuffisance cardiaque.
- L'utilisation simultanée de β -lytiques et d'antagonistes calciques à effet inotrope négatif, comme le vérapamil et le diltiazem, doit être évitée en raison d'un éventuel risque de synergie, principalement chez les patients qui ont une fonction ventriculaire altérée et/ou des troubles de conduction sinusoauriculaire ou atrioventriculaire. Il peut en résulter une hypotension sévère, une bradycardie et une insuffisance cardiaque.
- glycosides cardiaques : les digitaliques, en association avec les bêta-bloquants peuvent augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire.

- Clonidine : Les β -bloquants peuvent aggraver une hypertension de rebond, consécutive à l'arrêt d'un traitement par la clonidine. Si des β -bloquants sont administrés en même temps que la clonidine et que l'on désire les supprimer, il faut continuer la clonidine pendant quelques jours.

Si le traitement à la clonidine est remplacé par une thérapie par β -bloquants, il faut attendre quelques jours après l'arrêt de l'administration de clonidine avant l'instauration du traitement par β -bloquants.

- Les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (par exemple, l'indométacine, ibuprofène) qui inhibent la prostaglandine synthétase peuvent réduire l'effet hypotenseur des bêta-bloquants.
- La combinaison des agents bêta-sympathomimétiques (par exemple isoprénaline, Dobutamine) avec l'Aténolol peut réduire les effets de deux agents.
- Les sympathomimétiques qui activent les deux bêta et alpha-adrénergiques (par exemple noradrénaline (norépinephrine), l'adrénaline (épinéphrine), en combinaison avec l'Aténolol peuvent démasquer les effets vasoconstricteurs alpha-adrénergiques à médiation de ces agents conduisant à une augmentation de la pression artérielle et la claudication intermittente exacerbée. Ces interactions sont considérées comme plus probables avec les bêta-bloquants non sélectifs.
- L'utilisation concomitante d'agents antihypertenseurs ainsi que d'autres médicaments permettant un abaissement potentiel de la pression artérielle (par exemple antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines) peut augmenter le risque d'hypotension.

5.6. Grossesse et Allaitement

Grossesse

L'innocuité d'AMLOSTAR PLUS au cours de la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, l'utilisation d'AMLOSTAR PLUS ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

Il n'y a pas d'informations sur l'utilisation d'AMLOSTAR PLUS pendant l'allaitement. Il est recommandé de ne pas allaiter lors de l'utilisation AMLOSTAR PLUS.

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

AMLOSTAR PLUS peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients prenant AMLOSTAR PLUS souffrent de vertiges, d'étourdissements, de céphalées, fatigue ou nausées, l'aptitude à réagir peut être diminuée.

5.8. Effets Indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement sont : les céphalées, l'hypotension, l'étourdissement, l'essoufflement, la fatigue, les crampes musculaires, la bradycardie, les palpitations, bouffées vasomotrices, l'œdème, la dyspnée, la dyspepsie, les extrémités froides. La somnolence, les douleurs thoraciques et l'impuissance sexuelle sont rares. Des réactions d'hypersensibilité.

5.9. Surdosage

Amlodipine

Chez les humains, les données dues à un surdosage intentionnel sont limitées.

Symptômes:

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage massif pourrait induire une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée allant jusqu'à et incluant un choc d'issue fatale a été rapportée.

Traitement :

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage d'Amlodipine nécessite un soutien cardiovasculaire actif, y compris la surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, une surélévation des extrémités et une surveillance du volume de liquide circulant et du débit urinaire. Un vasoconstricteur peut être administré pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation.

L'administration de gluconate de calcium par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation du charbon dans les 2 heures suivant l'administration de 10 mg d'Amlodipine a réduit le taux d'absorption de l'Amlodipine.

L'Amlodipine est fortement liée aux protéines, la dialyse n'est pas susceptible d'être bénéfique.

Aténolol

Symptômes:

Les effets les plus importants sont cardiaques : bradycardie excessive, hypotension sévère, œdème pulmonaire, syncope et l'effet cardiogénique peut se développer. Le blocus auriculo-ventriculaire de premier ou second degré peut se produire mais rarement l'arythmie.

En cas d'intoxication sévère ou d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous étroite surveillance et traité dans une unité de soins intensifs.

Traitement :

Contrôle médical strict, traitement en soins intensifs, lavage d'estomac, utilisation de charbon actif et d'un laxatif pour contrer l'absorption du médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal, administration de plasma ou de substituts plasmatiques pour traiter une hypotension et un choc éventuel. Le recours à une hémodialyse ou une hémoperfusion peut être envisagé.

La Bradycardie excessive peut être traitée avec de l'atropine 1-2mg par voie intraveineuse et ou un stimulateur cardiaque. Si nécessaire, elle peut être suivie d'un bolus de 10 mg par voie intraveineuse de glucagon. En fonction de la réponse, on pourra administrer une dose de 1 à 10 mg/heure de glucagon sous forme de perfusion intraveineuse.

Si aucune réponse au glucagon ne se produit ou si le glucagon n'est pas disponible, un stimulant bêta-adrénergique comme la Dobutamine en perfusion intraveineuse (2,5 à 10 microgrammes/kg/min) peut être donnée. La Dobutamine, en raison de son effet inotrope positif pourrait également être utilisée pour traiter l'hypotension et l'insuffisance cardiaque aiguë.

Il est possible qu'en cas d'un surdosage important, ces doses ne suffisent pas à juguler les effets cardiaques du β -blocage. Par conséquent, il y a lieu d'augmenter la dose, en fonction de l'état clinique du patient pour obtenir la réponse souhaitée.

Des bronchospasmes répondent habituellement aux bronchodilatateurs.

6. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

6.1. Propriétés Pharmacodynamiques

L'Amlodipine est un dihydropyridine inhibiteur des canaux calciques qui bloque le passage transmembranaire des ions calcium dans le muscle vasculaire lisse et le muscle cardiaque. L'Amlodipine affecte la quantité de calcium présent dans le cœur et les cellules musculaires. Cela produit une relaxation des vaisseaux sanguins, ce qui peut réduire la charge de travail du cœur.

L'Aténolol est un bêta-bloquant cardio-sélectif. L'Aténolol réduit la charge de travail du cœur et l'aide à battre plus régulièrement. L'Aténolol contrôle, mais ne guérit pas l'hypertension. AMLOSTAR PLUS est ainsi utilisé de manière efficace pour abaisser la pression artérielle. Parfois, AMLOSTAR PLUS est utilisé pour aider à prévenir les migraines.

6.2. Propriétés Pharmacocinétiques

Amlodipine

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'Amlodipine est bien absorbée avec un pic plasmatique atteint 6 à 12 heures après administration. Des études in vitro ont révélé qu'environ 97,5% de l'Amlodipine circulante se lie aux protéines plasmatiques.

La prise de nourriture n'influence pas la biodisponibilité de l'Amlodipine.

La demi-vie plasmatique d'élimination terminale d'élimination varie entre 35 et 50 heures, et permet une administration uni-quotidienne.

L'Amlodipine est principalement métabolisée par le foie en métabolites inactifs. 10% de la substance mère et 60% des métabolites sont excrétés par voie urinaire.

Aténolol

Après administration per os, l'aténolol est rapidement résorbé au niveau du tractus gastro-intestinal et environ 50 % de la dose administrée atteint le système circulatoire. 2 à 4 heures après l'administration, les taux sanguins atteignent leur maximum.

L'aténolol n'est pratiquement pas métabolisé par le foie (plus de 90% de l'aténolol résorbé atteint le système circulatoire sous forme inchangée). L'élimination s'effectue principalement par les reins. Dans le plasma une faible quantité est liée aux protéines (environ 3%). La demi-vie plasmatique de l'aténolol est d'environ 6 heures. Lorsque la fonction rénale est perturbée, l'excrétion de l'aténolol est étroitement liée à la filtration glomérulaire: toutefois, il n'y a pas d'accumulation aussi longtemps que la clairance de la créatinine reste supérieure à 35 ml/min.

L'aténolol pénètre peu dans les tissus, vu son caractère peu liposoluble. La concentration dans les tissus cérébraux est faible.

6.2. Données de sécurité préclinique

Amlodipine

Toxicité sur les fonctions de reproduction

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat et la souris ont révélé un retard de la date de mise bas , un allongement de la durée du travail et une diminution de la survie des petits à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme exprimée en mg / kg.

Altération de la fertilité

Il n'y avait pas d'effet sur la fertilité des rats traités par l'Amlodipine (mâles pendant 64 jours et les femelles 14 jours précédant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg / kg / jour (8 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 10 mg exprimée en mg / m²). Dans une autre étude réalisée chez le rat dans laquelle des rats mâles ont été traités avec Amlodipine bésilate pendant 30 jours à une dose comparable à la dose utilisée chez l'humaine en mg / kg, une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de testostérone ont été observée ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et des cellules de Sertoli.

Cancérogenèse, Mutagenèse

Chez les rats et les souris ayant reçu de l'Amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour fournir des doses quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg / kg / jour aucun signe de cancérogénicité n'a été observé. La dose la plus élevée (pour les souris*, similaire à la dose clinique maximale recommandée de 10 mg exprimée en mg/m², et pour les rats, deux fois plus élevée que la dose clinique maximale recommandée) était proche de la dose maximale tolérée chez la souris, mais pas chez les rats.

Les études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament, au niveau du gène ou des chromosomes.

* Basé sur le poids du patient de 50 kg.

Atenolol

Il n'existe pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur qui s'ajoutent à ceux déjà inclus dans les autres sections.

7. PARTICULARITES PHARMACEUTIQUES

7.1. Liste des excipients

Amidon de Maïs

Lactose

Dioxyde de Silice Colloïdale

Stéarate de Magnésium

Talc Purifié

Glycolate d'amidon Sodique

7.2. Incompatibilités

Non applicable.

7.3. Durée de Conservation

36 ans

7.4. Condition Spéciale de Conservation

Conserver en dessous de 30°C & à l'abri de la lumière.

7.5. Présentation

Emballage Primaire: 10 comprimés sur une plaquette

Emballage 3 plaquettes dans un carton

Secondaire:

7.6. Condition Spéciale de manipulation

Pas d'exigence particulière.

7. Titulaire D'amm

Strides Pharma Science Limited

'Strides House' Bilekahalli,

Bannerghatta Road,

Bangalore-560 076, India