

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amlodipine Teva 5 mg comprimés
Amlodipine Teva 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amlodipine Teva 5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

Amlodipine Teva 10 mg comprimés

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Amlodipine Teva 5 mg comprimés

Comprimés blancs et ronds, d'un diamètre de 8 mm. Un côté est légèrement concave, portant l'inscription "A5" et une barre de cassure. L'autre côté est légèrement convexe et plane. Les comprimés peuvent être divisés en doses égales.

Amlodipine Teva 10 mg comprimés

Comprimés blancs et ronds, d'un diamètre de 11 mm. Un côté est légèrement concave, portant l'inscription "A10" et une barre de cassure. L'autre côté est légèrement convexe et plane. Les comprimés peuvent être divisés en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle.
Angor chronique stable
Angor vasospastique (de Prinzmetal).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Pour le traitement de l'hypertension et de l'angor, la dose initiale est de 5 mg 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 jusqu'à l'obtention d'une dose maximale de 10 mg par jour (administrée sous forme d'une dose unique), en fonction de la réponse individuelle du

patient. L'amlodipine peut s'utiliser en monothérapie ou en association avec des autres médicaments anti-angineux chez les patients ayant un angor réfractaire aux dérivés nitrés et/ou à des doses adéquates de bêtabloquants.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'amlodipine en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazides, de bêtabloquants, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Populations particulières

Patients âgés

Chez les patients âgés ou les patients plus jeunes, l'amlodipine utilisée à des doses similaires est tolérée de la même manière. Il est conseillé d'utiliser les schémas thérapeutiques habituels chez les patients âgés ; néanmoins, il est conseillé d'être prudent en cas d'augmentation de la dose (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucune recommandation de posologie n'a été établie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose doit donc être déterminée avec prudence et le traitement doit débuter avec une dose se situant à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 5.2). La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Instaurer le traitement par amlodipine à la dose la plus faible possible et réaliser une titration lente de la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les variations des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées avec le degré d'insuffisance rénale et il est donc recommandé d'utiliser la posologie normale. L'amlodipine ne s'élimine pas par dialyse.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans ayant une hypertension

Dans le traitement de l'hypertension chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans, la dose orale recommandée est de 2,5 mg une fois par jour en dose initiale. Augmenter cette dose à 5 mg une fois par jour si la tension artérielle cible n'est pas atteinte après 4 semaines. Les doses supérieures à 5 mg par jour n'ont pas été étudiées chez des patients pédiatriques (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Enfants de moins de 6 ans

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Comprimé pour administration orale.

4.3 Contre-indications

L'amlodipine est contre-indiquée chez les patients ayant :

- hypersensibilité à la substance active, à d'autres dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

- hypotension grave
- choc, incluant choc cardiogénique
- obstruction à l'éjection du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique de degré élevé)
- insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable suite à un infarctus du myocarde

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité de l'amlodipine n'ont pas été établies en cas de crise hypertensive.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque

Traiter avec prudence les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Au cours d'une étude à long terme, contrôlée par placebo et réalisée chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère (classe NYHA III et IV), l'incidence rapportée d'œdème pulmonaire était plus élevée dans le groupe traité par amlodipine que dans le groupe sous placebo, mais elle n'était pas associée à une aggravation de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1). Les antagonistes du calcium, y compris l'amlodipine, doivent s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'incidents cardiovasculaires ultérieurs et la mortalité.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs d'ASC sont plus élevées chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique : aucune recommandation de posologie n'a été établie. Le traitement par amlodipine doit donc être instauré à une dose située à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique et la prudence est de rigueur tant au début du traitement qu'en cas d'augmentation de la dose. Une titration lente de la dose et une surveillance attentive peuvent s'avérer nécessaires chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Patients âgés

Chez les patients âgés, la posologie doit être augmentée avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'amlodipine peut être utilisée aux doses normales chez ces patients. Les variations des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas liées au degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine ne s'élimine pas par dialyse.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, vérapamil ou diltiazem) peut induire une augmentation significative de l'exposition à l'amlodipine, entraînant une augmentation du risque d'hypotension. 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.

La clarithromycine est un inhibiteur du CYP3A4. Il existe un risque accru d'hypotension chez les patients recevant de la clarithromycine avec de l'amlodipine. Une surveillance étroite de ces patients est recommandée lorsque l'amlodipine est administrée conjointement avec de la clarithromycine.

Inducteurs du CYP3A4

Lors d'une co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et la régulation de la dose doit être considérée à la fois pendant et après l'administration concomitante, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. la rifampicine, *l'hypericum perforatum*).

L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse est déconseillée car la biodisponibilité peut alors augmenter chez certains patients, ce qui donne lieu à une augmentation des effets hypotenseurs.

Dantrolène (perfusion)

Chez l'animal, des cas fatals de fibrillation ventriculaire et de collapsus cardiovasculaire sont observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. En raison du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'antagonistes du calcium tels que l'amlodipine chez les patients susceptibles de développer une hyperthermie maligne ainsi qu'au cours de la prise en charge d'une hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

Les effets hypotenseurs de l'amlodipine renforcent les effets hypotenseurs d'autres agents antihypertenseurs.

Tacrolimus

Il existe un risque de hausse des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante d'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction est encore mal connu. Pour prévenir la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient sous tacrolimus nécessite le contrôle des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement de la dose de tacrolimus au besoin.

Inhibiteurs de la cible mécanique de la rapamycine (mTOR)

Les inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur du CYP3A. En utilisation concomitante avec l'amlodipine, les inhibiteurs de mTOR peuvent avoir une augmentation de leur activité.

Cyclosporine

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec la cyclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou dans d'autres populations, à l'exception de patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale. Chez ces derniers, des augmentations variables des concentrations minimales (moyenne de 0 % à 40 %) de cyclosporine ont été observées. Il

faudra envisager de surveiller les taux de cyclosporine chez les patients sous amlodipine ayant bénéficié d'une translation rénale et la dose de cyclosporine devra être réduite si nécessaire.

Simvastatine

L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a augmenté l'exposition à la simvastatine de 77% en comparaison avec la simvastatine utilisée seule. Chez les patients sous amlodipine, il faut limiter la dose journalière de simvastatine à 20 mg.

Au cours d'études cliniques d'interactions, l'amlodipine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine, de l'éthanol (alcool) ou de la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'amlodipine chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Au cours des études réalisées chez l'animal, une toxicité sur les fonctions de reproduction a été observée en cas de traitement par des doses élevées (voir rubrique 5.3).

L'utilisation pendant la grossesse n'est recommandée qu'en l'absence d'une alternative plus sûre et lorsque la maladie elle-même implique un risque plus élevé pour la mère et le fœtus.

Allaitement

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée avec une fourchette interquartile de 3 à 7%, avec un maximum de 15%. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Amlodipine Teva en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Des modifications biochimiques réversibles de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des antagonistes du calcium. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Au cours d'une étude réalisée chez le rat, des effets indésirables sur la fertilité des mâles ont été observés (voir rubrique 5.3).

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

Amlodipine Teva a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients prenant de l'amlodipine souffrent d'étourdissements, de céphalées, d'une fatigue ou de nausées, leurs capacités de réaction peuvent être altérées. La prudence est de rigueur, surtout au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement sont une somnolence, des étourdissements, des céphalées, des palpitations, une rougeur, une douleur abdominale, des nausées, un gonflement des chevilles, un œdème et une fatigue.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant le traitement par amlodipine, selon les fréquences suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucocytopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression, modifications de l'humeur (incluant une anxiété), insomnie
	Rare	Confusion
Affections du système nerveux	Fréquent	Somnolence, étourdissements, céphalées (surtout au début du traitement)
	Peu fréquent	Tremblements, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésies
	Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
	Fréquence indéterminée	Syndrome extrapyramidal
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels (incluant une diplopie)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Arythmies (incluant une bradycardie, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation auriculaire)
	Très rare	Infarctus du myocarde

Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Hypotension
	Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
	Peu fréquent	Toux, rhinites
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, nausées, dyspepsie, modification du schéma de défécation (incluant une diarrhée et une constipation)
	Peu fréquent	Vomissements, sécheresse buccale
	Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	Très rare	Hépatite, ictère, augmentation des taux d'enzymes hépatiques *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Alopécie, purpura, coloration anormale de la peau, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire
	Très rare	Angio-œdème, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Œdème malléolaire, crampes musculaires
	Peu fréquent	Arthralgies, myalgies, dorsalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Troubles de la miction, nycturie, pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème
	Fréquent	Fatigue, asthénie
	Peu fréquent	Douleur thoracique, douleur, malaise

Investigations	Peu fréquent	Prise de poids, perte de poids
-----------------------	--------------	--------------------------------

* généralement associée à la cholestase

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Chez l'être humain, l'expérience est limitée concernant le surdosage intentionnel.

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.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Traitement

Une hypotension cliniquement significative secondaire à un surdosage d'amlodipine nécessite un soutien cardiovasculaire actif incluant une surveillance fréquente des fonctions cardiaque et respiratoire, une surélévation des extrémités et une surveillance du volume liquidien circulant et du débit urinaire.

L'administration d'un vasoconstricteur peut s'avérer utile pour rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, pour autant qu'il n'existe aucune contre-indication à son utilisation. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut s'avérer bénéfique pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Le lavage gastrique peut également s'avérer bénéfique dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon dans les 2 heures suivant l'administration d'une dose de 10 mg d'amlodipine a réduit le taux d'absorption de l'amlodipine.

Étant donné que l'amlodipine se lie fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse soit bénéfique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes du calcium, inhibiteur sélectif des canaux calciques à effet principalement vasculaire. Dérivés de la dihydropyridine
Code ATC : C 08 CA 01

Effets pharmacodynamiques et mécanisme d'action

L'amlodipine est un antagoniste de l'ion calcium (bloquant des canaux lents ou inhibiteur de l'influx de l'ion calcium), qui inhibe l'influx transmembranaire des ions calcium entrant dans les muscles lisses cardiaques et vasculaires. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur résulte de l'effet relaxant direct sur les muscles lisses artériels.

Le mécanisme précis qui permet à l'amlodipine de réduire l'angor n'a pas été complètement élucidé mais l'amlodipine diminue la charge ischémique totale grâce aux deux mécanismes suivants :

1. L'amlodipine dilate les artéioles périphériques et réduit ainsi la résistance périphérique totale (post-charge) contre laquelle le cœur agit. Etant donné que la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction de la charge cardiaque induit une diminution de la consommation d'énergie ainsi que des besoins en oxygène du myocarde.
2. La dilatation des principaux vaisseaux coronaires et artéioles coronaires, tant au niveau des régions normales que des régions ischémiques, est probablement impliquée dans le mécanisme d'action de l'amlodipine. Cette dilatation augmente l'apport d'oxygène au myocarde chez les patients ayant des spasmes des artères coronaires (angor de Prinzmetal ou angor instable).

Efficacité et sécurité cliniques

Chez les patients souffrant d'hypertension, l'administration uni-quotidienne fournit des réductions cliniquement significatives de la tension artérielle, tant en position allongée que debout, pendant une période de 24 heures. En raison de son action progressive, l'administration d'amlodipine ne provoque pas la survenue d'une hypotension aiguë.

Chez les patients atteints d'angor, l'administration uni-quotidienne d'amlodipine allonge la durée totale d'exercice physique, le délai d'apparition de l'angor, et le délai de survenue d'une dépression de 1 mm du segment ST. L'amlodipine réduit tant la fréquence des crises d'angor que la consommation de comprimés de nitroglycérine.

L'amlodipine n'a été associée à aucun effet métabolique indésirable ni à aucune modification des taux plasmatiques de lipides. Elle convient pour le traitement de patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

Utilisation chez les patients atteints de cardiopathie ischémique

L'efficacité de l'amlodipine dans la prévention d'incidents cliniques chez les patients atteints de cardiopathie ischémique a été évaluée au cours d'une étude indépendante, contrôlée par placebo, randomisée, multicentrique, réalisée en double aveugle chez 1997 patients : Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Parmi ces patients, 663 ont été traités par 5-10 mg d'amlodipine, 673 patients ont été traités

par 10-20 mg d'énalapril et 655 patients ont reçu la placebo, en plus du traitement standard par statines, bêtabloquants, diurétiques et aspirine, pendant 2 ans. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 1. Les résultats indiquent que le traitement par amlodipine était associé à un nombre plus faible d'hospitalisations pour angor et de procédures de revascularisation chez des patients atteints de cardiopathie ischémique.

Tableau 1. Incidence des résultats cliniquement significatifs pour l'étude CAMELOT

Résultats	Taux des incidents cardiovasculaires, N (%)			Amlodipine versus Placebo	
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC à 95 %)	Valeur P
<u>Critère d'évaluation primaire</u>					
Effets indésirables cardiovasculaires	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Composants individuels</u>					
Revascularisation coronaire	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalisation pour un angor	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM non fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Accident vasculaire cérébral ou AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Décès de cause cardiovasculaire	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalisation pour ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Arrêt cardiaque réanimé	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nouvelle apparition d'une maladie vasculaire périphérique	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abréviations : ICC, insuffisance cardiaque congestive ; IC, intervalle de confiance ; IM, infarctus du myocarde ; AIT : accident ischémique transitoire.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

Des études hémodynamiques et des essais cliniques contrôlés sur base d'épreuves d'effort réalisés chez des patients ayant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV ont révélé que l'amlodipine n'induisait aucune détérioration clinique, qui a été évaluée par des épreuves de tolérance à l'effort, la fraction d'éjection du ventricule gauche et la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée par placebo (PRAISE) conçue pour évaluer les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV et recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) a révélé que l'amlodipine n'induisait aucun risque accru de mortalité ou de mortalité et de morbidité combinées chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Au cours d'une étude de suivi à long terme contrôlée par placebo (PRAISE-2) réalisée avec l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs évocateurs d'une maladie ischémique sous-jacente, en cas de traitement par des doses stables d'IECA, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'avait aucun effet sur la mortalité totale cardiovasculaire. Dans cette même population, l'amlodipine était associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire, malgré l'absence de différence significative au niveau de l'incidence d'aggravation de l'insuffisance cardiaque par rapport au placebo.

Étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, étude du traitement antihypertenseur et hypolipidémiant pour la prévention des crises cardiaques)

Une étude de morbidité/mortalité, randomisée, réalisée en double aveugle et appelée « l'étude ALLHAT » a été conduite pour comparer les thérapies médicamenteuses plus récentes : amlodipine à raison de 2,5 à 10 mg/j (antagoniste du calcium) ou lisinopril à raison de 10 à 40 mg/j (IECA) comme traitements de première ligne, avec le diurétique thiazide chlortalidone à raison de 12,5 à 25 mg/j dans le traitement de l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un facteur de risque supplémentaire de cardiopathie ischémique, incluant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (> 6 mois avant l'inclusion) ou la mention d'une autre maladie cardio-vasculaire liée à l'athérosclérose (total de 51,5 %), d'un diabète de type 2 (36,1 %), de taux de HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), d'hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), de tabagisme actuel (21,9 %).

Le critère d'évaluation primaire était un critère composite de cardiopathie ischémique fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'existait aucune différence significative au niveau du critère d'évaluation primaire entre la thérapie à base d'amlodipine et la thérapie à base de chlortalidone : RR 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), p=0,65. Parmi les critères d'évaluation secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (composante d'un critère d'évaluation cardiovasculaire composite combiné) était significativement plus élevée dans le groupe amlodipine, par rapport au groupe chlortalidone (10,2 % contre 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % (1,25-1,52), p<0,001). Néanmoins, il n'existait aucune différence significative au niveau de la mortalité de toutes causes entre la thérapie à base d'amlodipine et la thérapie à base de chlortalidone : RR 0,96, IC à 95 % (0,89-1,02), p=0,20.

Utilisation chez la population pédiatrique (enfants à partir de 6 ans)

Au cours d'une étude incluant 268 enfants âgés de 6 à 17 ans ayant une hypertension essentiellement secondaire, la comparaison d'une dose de 2,5 mg et d'une dose de 5 mg d'amlodipine avec un placebo a révélé que les deux doses induisaient une réduction significativement plus importante de la tension artérielle systolique, par rapport au placebo. La différence entre les deux doses n'était pas statistiquement significative.

Les effets à long terme de l'amlodipine sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme de l'amlodipine en tant que traitement pendant l'enfance pour diminuer la morbidité et la mortalité cardiovasculaires à l'âge adulte n'a pas été établie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption, distribution, taux de liaison aux protéines plasmatiques :

Après l'administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, avec un pic plasmatique atteint 6 à 12 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Le pKa de l'amlodipine est de 8,6. 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.

Biotransformation/élimination

La demi-vie plasmatique terminale d'élimination est de 35 à 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.

Insuffisance hépatique

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, la clairance de l'amlodipine est réduite, ce qui donne lieu à une demi-vie plus longue et à une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC.

Personnes âgées

Le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les sujets plus jeunes. La clairance de l'amlodipine tend à diminuer, ce qui donne lieu à une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. L'augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive était conforme aux prévisions pour le groupe d'âge de patients étudié (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Une étude PC de population a été réalisée chez 74 enfants hypertendus âgés de 12 mois à 17 ans (avec 34 patients âgés de 6 à 12 ans et 28 patients âgés de 13 à 17 ans) recevant une dose d'amlodipine comprise entre 1,25 et 20 mg, administrée une ou deux fois par jour. Chez les enfants de 6 à 12 ans et les adolescents de 13 à 17 ans, la clairance orale typique (CL/F) était de respectivement 22,5 et 27,4 l/h chez les garçons et de respectivement 16,4 et 21,3 l/h chez les filles. On observait une variabilité interindividuelle importante au niveau de l'exposition. Les données rapportées chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité sur les fonctions de reproduction

Des 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 jeunes, à des posologies environ 50 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'être humain, en mg/kg.

Altération de la fertilité

Il n'y avait aucun effet sur la fertilité des rats traités par amlodipine (traitement des mâles pendant les 64 jours précédant l'accouplement et des femelles pendant les 14 jours précédant l'accouplement), à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (8 fois * la dose maximale recommandée chez l'être humain de 10 mg, en mg/m²). Au cours d'une autre étude réalisée chez des rats mâles traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours avec une dose comparable à la dose utilisée chez l'être humain en mg/kg, une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de testostérone a été observée ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et des cellules de Sertoli.

Carcinogénèse, mutagenèse

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

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

* Sur base d'un poids du patient de 50 kg

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Phosphate de calcium
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette : 5 ans.
Flacon en PEHD : 2 ans.
Flacon en PEHD : Durée de conservation après la première ouverture : 4 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1. Plaquettes blanches et opaques en PVC/PVdC-aluminium, contenues dans des boîtes en carton.

Amlodipine Teva 5 mg comprimés

Conditionnements : 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200, 250 et 300 (10 x 30) comprimés.

Emballage calendrier : 28 comprimés

Emballage hospitalier : 50 comprimés

Amlodipine Teva 10 mg comprimés

Conditionnements : 14, 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200 et 250 comprimés.

Emballage calendrier : 28 comprimés

Emballage hospitalier : 50 comprimés

2. Flacon en PEHD muni d'un bouchon à dévisser en PP, blanc, opaque, avec une bague d'inviolabilité.

Flacon en polyéthylène, blanc et opaque :

Amlodipine Teva 5 mg comprimés

35 ml : 30, 98 et 100 comprimés/flacon

75 ml : 200 et 250 comprimés/flacon

Amlodipine Teva 10 mg comprimés

35 ml : 30 comprimés/flacon

75 ml : 98 et 100 comprimés/flacon

150 ml : 200 et 250 comprimés/flacon

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma Belgium S.A.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amlodipine Teva 5 mg (plaquette) : BE320862

Amlodipine Teva 5 mg (flacon) : BE460702

Amlodipine Teva 10 mg (plaquette) : BE320871

Amlodipine Teva 10 mg (flacon) : BE460693

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 juillet 2008

Date de renouvellement de l'autorisation : 24 septembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2022