

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amlodipine besilate Viatris 5 mg comprimés
Amlodipine besilate Viatris 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine (sous la forme de bésilate d'amlodipine)
Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous la forme de bésilate d'amlodipine)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé à 5 mg

Comprimés blancs, ronds, biconvexes, portant l'inscription « **5** » sur une face et une barre de cassure sur l'autre.

Comprimé à 10 mg

Comprimés blancs, ronds, biconvexes, portant l'inscription « **10** » sur une face et une barre de cassure sur l'autre.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Hypertension
- Angor chronique stable
- Angor spastique (de Prinzmetal)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Tant pour l'hypertension que pour l'angor, la posologie de départ habituelle est de 5 mg d'Amlodipine besilate Viatris une fois par jour ; elle peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg par jour en fonction de la réaction personnelle du patient.

Chez les patients hypertendus, l'amlodipine s'utilise en association avec un diurétique thiazidique, un alphabloquant, un bêtabloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans le traitement de l'angor, l'amlodipine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres antiangoreux chez les patients qui présentent un angor résistant aux nitrés et/ou à des doses adéquates de bêtabloquants.

Aucun ajustement posologique de l'amlodipine ne s'impose en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Populations particulières

Patients âgés

Utilisé à des doses similaires chez des patients âgés ou plus jeunes, l'amlodipine est tout aussi bien toléré. Les schémas posologiques normaux sont recommandés chez les personnes âgées, mais toute augmentation de la posologie doit se faire avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucune recommandation posologique n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ; dès lors, la dose sera choisie avec prudence en commençant par la limite inférieure de l'éventail des doses (voir rubriques 4.4 et 5.2). La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. La posologie initiale d'amlodipine sera la plus faible possible, avant d'être ajustée lentement chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'y a pas de corrélation entre les modifications de la concentration plasmatique d'amlodipine et le degré d'insuffisance rénale ; dès lors, la posologie habituelle est recommandée. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 17 ans.

La posologie orale antihypertensive recommandée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg une fois par jour au départ et peut être portée à 5 mg une fois par jour si la tension artérielle cible n'est pas atteinte après 4 semaines. Les posologies 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 par voie orale.

4.3 Contre-indications

L'amlodipine est contre-indiquée dans les cas suivants:

- hypersensibilité à la substance active, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- hypotension profonde
- choc (y compris choc cardiogénique)
- obstruction à l'éjection ventriculaire gauche (p. ex. sténose aortique de haut grade)
- insuffisance cardiaque instable sur le plan hémodynamique dans les suites immédiates d'un infarctus du myocarde

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité de l'amlodipine dans la poussée d'hypertension ne sont pas établies.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque:

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence. Dans une étude contre placebo, consacrée au suivi à long terme de l'insuffisance cardiaque grave (grades III et IV de la NYHA), l'incidence des œdèmes pulmonaires était plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe placebo (voir rubrique 5.1).

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, seront utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires futurs et de mortalité.

Patients atteints d'insuffisance hépatique:

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs de l'ASC sont plus élevées chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique; aucune recommandation posologique n'a été établie dans cette situation. Le traitement par Amlodipine besilate Viatris sera donc instauré à la limite inférieure de l'éventail des doses ; la prudence s'impose à l'instauration du traitement et lors de toute augmentation de la posologie. Un lent ajustement de la posologie et une surveillance attentive peuvent s'avérer nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Patients âgés:

Chez les personnes âgées, l'augmentation de la posologie doit s'effectuer avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale:

Amlodipine besilate Viatris peut être utilisé aux posologies normales chez ces patients. Les variations des concentrations plasmatiques en amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

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 et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, macrolides comme l'érythromycine ou la clarithromycine, vérapamil ou diltiazem) peut entraîner une augmentation significative de l'exposition à l'amlodipine, résultant en un risque accru d'hypotension. Sur le plan clinique, ces variations pharmacocinétiques peuvent se manifester de manière plus prononcée chez les patients âgés. Dès lors, une surveillance clinique et un ajustement de la posologie peuvent s'avérer nécessaires.

Inducteurs du CYP3A4

Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).

L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut se trouver augmentée chez certains patients et entraîner un renforcement des effets hypotenseurs.

Dantrolène (en perfusion)

Chez l'animal, des cas fatals de fibrillation ventriculaire et de collapsus cardiovasculaire associés à une hyperkaliémie ont été observés après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. Vu le risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter de coadministrer des inhibiteurs calciques comme l'amlodipine aux patients à risque d'hyperthermie maligne et lors de la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments qui ont un effet antihypertenseur.

Tacrolimus

Il y a un risque d'élévation des taux sanguins de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas clairement élucidé. Pour éviter toute toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus requiert une surveillance des taux sanguins de tacrolimus et, le cas échéant, une adaptation de la dose de tacrolimus.

Cible mécanistique des inhibiteurs de la rapamycine (mTOR)

Les inhibiteurs du mTOR tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un inhibiteur faible du CYP3A. Lors d'une utilisation concomitante avec des inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine peut augmenter l'exposition des inhibiteurs de mTOR.

Ciclosporine

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la ciclosporine et l'amlodipine parmi des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception de patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale, chez qui les investigateurs ont observé des augmentations variables (de 0 à 40 % en moyenne) des concentrations minimales de ciclosporine.

Une surveillance des concentrations de ciclosporine doit être envisagée chez les patients sous amlodipine qui ont bénéficié d'une transplantation rénale. Au besoin, la dose de ciclosporine devra être réduite.

Simvastatine

L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77% par rapport à la simvastatine seule. Limiter la dose de simvastatine chez les patients sous amlodipine à 20 mg par jour.

Dans les études cliniques d'interaction, l'amlodipine n'affectait pas la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine ou de la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'utilisation de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie chez l'être humain.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lors de l'utilisation de doses élevées (voir rubrique 5.3).

L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée qu'en l'absence d'une solution plus sûre et quand la maladie entraîne, par elle-même, un risque plus élevé pour la mère et le fœtus.

Allaitement

L'amlodipine a été identifiée chez des nourrissons allaités. L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou, au contraire, la thérapie par amlodipine doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et de ceux de l'amlodipine pour la mère.

Fertilité

Des modifications biochimiques réversibles de la tête des spermatozoïdes ont été signalées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes pour pouvoir évaluer l'effet possible de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude menée 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

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Un étourdissement, une céphalée, une fatigue ou des nausées peuvent altérer les capacités de réaction des patients qui prennent de l'amlodipine. La prudence s'impose, en particulier au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement sont la somnolence, les étourdissements, les céphalées, les palpitations, les bouffées vasomotrices, les douleurs abdominales, les nausées, le gonflement des chevilles, l'œdème et la fatigue.

Tableau synoptique des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés aux fréquences suivantes et notifiés au cours d'un traitement par amlodipine :

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	Leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression, changements d'humeur (y compris anxiété), insomnie
	Rare	Confusion
Affections du système nerveux	Fréquent	Somnolence, étourdissement, céphalée (en particulier au début du traitement)
	Peu fréquent	Tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
	Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
	Fréquence indéterminée	Trouble extrapyramidal [#]
Affections oculaires	Fréquent	Trouble visuel (y compris diplopie)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphène
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et 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, rhinite
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, nausées, dyspepsie, troubles du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)
	Peu fréquent	Vomissements, bouche sèche
	Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	Très rare	Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Alopécie, purpura, changement de couleur de la peau, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire
	Très rare	Angio-œdème, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Gonflement des chevilles, crampes musculaires
	Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Trouble 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, douleurs, malaise
Investigations	Peu fréquent	Prise de poids, perte de poids

*élévation généralement liée à une cholestase

#des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

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:

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'homme, l'expérience concernant les surdosages intentionnels est limitée.

Symptômes

Selon les données disponibles, un surdosage massif pourrait entraîner une vasodilatation périphérique excessive et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique profonde et probablement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc d'issue fatale, a été signalée.

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 liée à un surdosage en amlodipine exige des mesures de soutien cardiovasculaire actives, y compris un contrôle fréquent des fonctions cardiaque et respiratoire, une élévation des membres et une surveillance du volume sanguin circulant ainsi que du débit urinaire.

L'administration d'un vasoconstricteur peut utilement rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, du moins en l'absence de contre-indication à son utilisation.

L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut s'avérer bénéfique en supprimant les effets liés au blocage des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. Chez des volontaires en bonne santé, l'utilisation de charbon activé dans un délai maximal de 2 heures après l'administration de 10 mg d'amlodipine réduisait la vitesse d'absorption d'amlodipine.

Comme l'amlodipine est très fortement liée aux protéines, la dialyse ne devrait pas s'avérer utile.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs calciques, inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires prédominants, dérivés de la dihydropyridine, code ATC: C08CA01

Mécanisme d'action

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau des muscles lisses vasculaires. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes :

1. L'amlodipine dilate les artéioles périphériques et par conséquent réduit la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le cœur agit. Dans la mesure où la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction du travail du cœur diminue la consommation d'énergie et les besoins en oxygène myocardiques.
2. Le mécanisme d'action de l'amlodipine comporte aussi probablement la dilatation des principales artères coronaires et artéioles coronaires, dans les régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente la délivrance d'oxygène au niveau du myocarde chez les patients présentant un spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal).

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients hypertendus, l'administration en une prise unique journalière apporte des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle à la fois en décubitus dorsal et en position debout pendant un intervalle de 24 heures. Grâce au délai d'action lent, une hypotension aiguë n'est pas associée à l'administration d'amlodipine.

Chez les patients atteints d'angor, l'administration en une prise unique journalière d'amlodipine augmente la durée totale de l'effort, le délai d'apparition de l'angor et d'un sous-décalage du segment ST de 1 mm, et elle diminue à la fois la fréquence des crises d'angor et la consommation de comprimés de trinitrate de glycéryle.

L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou des changements des lipides plasmatiques, et convient aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

Efficacité et sécurité cliniques

Utilisation chez les patients qui présentent une maladie coronarienne

L'efficacité de l'amlodipine en matière de prévention des événements cliniques chez les patients qui présentent une maladie coronarienne a été évaluée dans le cadre d'une étude indépendante, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo portant sur 1997 patients et intitulée « Comparison of amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis » (CAMELOT). Parmi ces patients, 663 ont reçu 5 à 10 mg d'amlodipine, 673 ont reçu 10 à 20 mg d'énalapril et 655 un placebo pendant 2 ans, en plus de leur traitement normal par statines, bêtabloquants, diurétiques et aspirine. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 1. Ces résultats indiquent que le traitement par amlodipine était associé à un nombre plus réduit d'hospitalisations pour angor et de procédures de revascularisation chez les patients présentant une maladie coronarienne.

Tableau 1. Incidence des événements cliniques significatifs dans l'étude CAMELOT					
<u>Événements cardiovasculaires,</u> <u>N^{bre} (%)</u>				<u>Amlodipine contre placebo</u>	
Événements	Amlodipine	Placebo	Énalapril	Rapport de risque (IC à 95 %)	Valeur de p
<u>Critère d'évaluation principal</u>					
Événements cardiovasculaires indésirables	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Événements détaillés</u>					
Revascularisation coronarienne	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalisation pour angor	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IDM 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 d'origine 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
Réanimation après arrêt cardiaque	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Maladie vasculaire périphérique nouvellement apparue	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 ; IDM, infarctus du myocarde ; AIT, accident ischémique transitoire.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

Des études hémodynamiques et des essais cliniques contrôlés, qui s'appuyaient sur des tests d'effort, ont été menés sur des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA II à IV et ont montré que l'amlodipine n'entraînait aucune détérioration de l'état clinique, tel qu'évalué par la tolérance à l'effort, la fraction d'éjection du ventricule gauche et la symptomatologie clinique.

L'étude PRAISE, contrôlée par placebo et conçue de façon à évaluer l'état de patients recevant de la digoxine, des diurétiques et des IECA pour une insuffisance cardiaque de classe NYHA III à IV, a montré que l'amlodipine n'augmentait ni le risque de décès ni le taux combiné de mortalité et de morbidité des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Dans PRAISE-2, étude de suivi à long terme contre placebo, qui portait sur l'administration d'amlodipine à des patients traités par des doses stables d'IECA, de digitaliques et de diurétiques pour une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV sans symptômes cliniques ni signes objectifs suggérant la présence d'une maladie ischémique sous-jacente, l'amlodipine n'exerçait aucun effet sur les taux de mortalité d'origine cardiovasculaire. Dans cette même population, la prise d'amlodipine était associée à une multiplication des notifications d'œdème pulmonaire.

Essai sur les traitements de prévention de la crise cardiaque (ALLHAT)

Une étude de morbidité/mortalité randomisée en double aveugle baptisée « Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial » (ALLHAT) a été menée en vue de comparer les traitements médicamenteux les plus récents, à savoir l'amlodipine 2,5-10 mg/j (antagoniste du calcium) ou le lisinopril 10-40 mg/j (inhibiteur de l'ECA) en traitements de première intention, comparés à la chlorthalidone (12,5-25 mg/j), un diurétique thiazidique, pour le traitement de l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33357 patients hypertendus âgés de 55 ou plus ont été randomisés et suivis pendant 4,9 ans en moyenne. Ces patients présentaient au moins un autre facteur de risque de coronaropathie parmi les suivants : antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (survenu au moins 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athérosclérotique documentée (51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme actuel (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un indice composé tenant compte des coronaropathies fatales et des infarctus du myocarde non fatals. Pour ce critère d'évaluation principal, aucune différence significative n'a été observée entre le traitement à base d'amlodipine et celui à base de chlorthalidone : 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 (l'un des éléments du critère d'évaluation composé des événements cardiovasculaires conjugués) était significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2% contre 7,7%, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52] p <0,001). Toutefois, aucune différence significative entre les deux traitements n'a été mise en évidence au niveau de la mortalité toutes causes confondues. RR 0,96 IC à 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Utilisation chez les enfants (âgés de 6 ans et plus)

Dans une étude portant sur 268 enfants âgés de 6 à 17 ans et dont la majorité présentait une hypertension secondaire, la comparaison des doses de 2,5 et 5,0 mg d'amlodipine à un placebo a montré que ces deux doses réduisaient la tension artérielle systolique de façon significativement plus ample que le 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 les caractéristiques générales du développement n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme de l'administration d'amlodipine au cours de l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires à l'âge adulte n'a pas non plus été établie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, la concentration sanguine maximale étant atteinte 6 à 12 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue se situe entre 64 et 80 %.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas influencée par l'ingestion de nourriture.

Distribution

Le volume de distribution avoisine les 21 l/kg. D'après les études *in vitro*, environ 97,5% de l'amlodipine circulante se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'amlodipine est largement métabolisée par le foie en métabolites inactifs ; 10% de la substance mère et 60% des métabolites sont excrétés dans l'urine.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale oscille entre 35 et 50 heures ; elle est constante en cas d'administration unique quotidienne.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de l'amlodipine chez les insuffisants hépatiques sont très limitées. Chez ces patients, la clairance de l'amlodipine est réduite ; par conséquent, la demi-vie est plus longue et l'ASC augmentée d'environ 40 à 60 %.

Population gériatrique

Le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales en amlodipine est similaire chez les sujets jeunes et âgés. La clairance de l'amlodipine tend à diminuer avec l'âge, avec pour résultat une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. L'accroissement de l'ASC et de la demi-vie d'élimination observé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive était celui attendu dans la tranche d'âge étudiée.

Population pédiatrique

Une étude pharmacocinétique de population a été menée sur 74 enfants hypertendus âgés d'un an à 17 ans (dont 34 âgés de 6 à 12 ans, et 28 de 13 à 17 ans) et traités par 1,25 à 20 mg d'amlodipine en une ou deux prises quotidiennes. Chez les enfants de 6 à 12 ans et les adolescents de 13 à 17 ans, la clairance orale moyenne (CL/F) était, respectivement, de 22,5 et 27,4 l/h chez les garçons, et de 16,4 et 21,3 l/h chez les filles. On observait toutefois une large variabilité de l'exposition d'un individu à l'autre. Les données recueillies chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction

Les études sur la reproduction menées chez le rat et la souris ont permis d'observer des retards de la date de mise bas, un allongement de la durée du travail et une baisse de la survie des jeunes à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/kg.

Impact sur la fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats traités par amlodipine (pendant 64 jours chez les mâles et pendant 14 jours avant l'accouplement chez les femelles) à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (8 fois la dose maximale de 10 mg/m² recommandée chez l'homme*). Dans une autre étude menée chez le rat, les mâles ont reçu du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à celle utilisée chez l'homme en mg/kg ; on a observé une réduction des concentrations plasmatiques de folliculostimuline et de testostérone ainsi qu'une baisse de la densité du sperme et du nombre de spermatozoaires matures et de cellules de Sertoli.

Cancérogenèse, mutagenèse

Les rats et les souris traités pendant deux ans par amlodipine dans l'alimentation, à des concentrations calculées pour fournir des doses quotidiennes de 0,5, 1,25, et 2,5 mg/kg/jour n'ont montré aucun signe de cancérogenèse. La dose la plus élevée (chez la souris, comparable et, chez le rat, deux fois supérieure à la dose clinique maximale de 10 mg/m² recommandée*) était proche de la dose maximale tolérée chez la souris, mais pas chez le rat.

Les études de mutagenicité n'ont mis en évidence aucun effet lié au médicament, que ce soit au niveau des gènes ou des chromosomes.

*Pour un patient de 50 kg

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- boîtes de plaquettes en PVC/PVdC/Al contenant 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 180 comprimés

- flacons en PEHD muni d'un bouchon à visser en PEHD et contenant 28, 30, 56, 100, 180, 500 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amlodipine besilate Viatrix 5 mg comprimés (plaquettes): BE369083
Amlodipine besilate Viatrix 5 mg comprimés (flacons): BE369092

Amlodipine besilate Viatrix 10 mg comprimés (plaquettes): BE369101
Amlodipine besilate Viatrix 10 mg comprimés (flacons): BE369117

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

Date de première autorisation: 17/05/2010.
Date du dernier renouvellement : 19/04/2017.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2023

Date d'approbation : 06/2023