

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Amlodipin besilaat Sandoz 5 mg comprimés  
Amlodipin besilaat Sandoz 10 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

*Comprimés de 5 mg :*

Comprimé blanc ou presque blanc, oblong, à bords biseautés, avec barre de cassure sur une face et la marque "5" sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

*Comprimés de 10 mg :*

Comprimé blanc ou presque blanc, oblong, à bords biseautés, avec barre de cassure sur une face et la marque "10" sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension  
Angor chronique stable

Angor vasospastique (angor de Prinzmetal)

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

*Adultes*

Tant pour le traitement de l'hypertension que de l'angor, la dose initiale habituelle est de 5 mg d'amlodipine une fois par jour. Cette dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 10 mg, en fonction de la réponse individuelle du patient.

Chez les patients hypertendus, Amlodipine a été utilisé en association avec un diurétique thiazide, un alphabloquant, un bêtabloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Pour le traitement de l'angor, l'amlodipine peut s'utiliser en monothérapie ou en association avec d'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 et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

#### *Population pédiatrique*

##### *Enfants et adolescents de 6 à 17 ans atteints d'hypertension*

La dose antihypertensive orale recommandée chez les patients pédiatriques de 6 à 17 ans est une dose initiale de 2,5 mg une fois par jour, augmentée à 5 mg une fois par jour si la tension artérielle cible n'est pas atteinte au bout de 4 semaines. Les doses supérieures à 5 mg par jour n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique (voir rubriques 5.1 et 5.2).

##### *Enfants de moins de 6 ans*

Aucune donnée disponible.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Chez les patients âgés ou les patients plus jeunes, l'amlodipine utilisée à des doses similaires est tolérée de la même manière. Il est recommandé d'utiliser les schémas thérapeutiques habituels chez les patients âgés, mais l'augmentation de la posologie doit s'effectuer avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

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

##### *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 avec la dose la plus faible possible et réaliser une titration lente de la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

#### Mode d'administration

Comprimés pour voie orale

### **4.3 Contre-indications**

L'amlodipine est contre-indiquée chez les patients présentant les affections suivantes :

- hypersensibilité aux dérivés de la dihydropyridine, à l'amlodipine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- hypotension sévère
- choc (y compris un choc cardiogénique)
- obstruction ventriculaire gauche (par exemple sténose aortique sévère)
- insuffisance cardiaque instable sur le plan hémodynamique après un infarctus aigu du myocarde

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

La sécurité et l'efficacité de l'amlodipine dans les crises hypertensives n'ont pas été établies.

*Patients souffrant d'insuffisance cardiaque :*

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence. Dans une étude contre placebo à long terme menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes III et IV de la NYHA), l'incidence rapportée de l'œdème pulmonaire a été plus élevée dans le groupe traité par amlodipine que dans le groupe placebo (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.

*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.

*Personnes âgées :*

Toute augmentation de la posologie doit se faire avec prudence chez les patients plus âgés (voir rubrique 4.2 et 5.2).

*Insuffisance rénale :*

L'amlodipine peut s'utiliser aux doses habituelles chez ces patients. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

*Amlodipin besilaat Sandoz contient du 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 un risque accru 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.

*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 est déconseillée car la biodisponibilité peut 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 en 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 médicaments ayant des propriétés anti-hypertensives.

Tacrolimus : Il existe un risque d'augmentation des taux sanguins de tacrolimus lorsqu'il est administré avec de l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction est encore mal connu. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient recevant du tacrolimus nécessite une surveillance du taux sanguin de tacrolimus ainsi qu'un ajustement de la dose de tacrolimus, si nécessaire.

Cible mécanistique des inhibiteurs de la rapamycine (mTOR) : Les inhibiteurs de 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 médicamenteuse n'a été menée avec la ciclosporine 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 ciclosporine ont été observées. Il faudra envisager de surveiller les taux de ciclosporine chez les patients sous amlodipine ayant bénéficié d'une transplantation rénale et la dose de ciclosporine 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.

Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou 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 durant la grossesse n'est recommandée que lorsqu'il n'existe aucun autre traitement plus sûr et lorsque l'affection elle-même comporte un risque plus important pour la mère et le fœtus.

### *Allaitement*

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. Une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit de poursuivre/d'interrompre le traitement par l'amlodipine

en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par l'amlodipine pour la mère.

#### *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**

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si des patients qui prennent de l'amlodipine souffrent d'étourdissements, de céphalées, de fatigue ou de nausées, leur capacité de réaction peut être altérée. 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.

##### Liste des effets indésirables

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

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très rare	Leucocytopénie, thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	Très rare	Réactions allergiques
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Très rare	Hyperglycémie
<b>Affections psychiatriques</b>	Peu fréquent	Dépression, changement de l'humeur (y compris anxiété), insomnie
	Rare	Confusion
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent	Somnolence, étourdissements, céphalées (surtout en début de traitement)
	Peu fréquent	Tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
	Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
	Fréquence indéterminée	Trouble extrapyramidal
<b>Affections oculaires</b>	Fréquent	Troubles visuels (notamment diplopie)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Peu fréquent	Acouphène
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquent	Palpitations

	Peu fréquent	Arythmie (notamment bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
	Très rare	Infarctus du myocarde
<b>Affections vasculaires</b>	Fréquent	Rougeur du visage
	Peu fréquent	Hypotension
	Très rare	Vasculite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquent	Dyspnée
	Peu fréquent	Toux, rhinite
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Fréquent	Douleur abdominale, nausées, dyspepsie, altération des habitudes intestinales (notamment diarrhée et constipation)
	Peu fréquent	Vomissements, sécheresse buccale
	Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Très rare	Hépatite, jaunisse, augmentation des enzymes hépatiques*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Peu fréquent	Alopécie, purpura, décoloration cutanée, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire
	Très rare	Angioœdème, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Fréquent	Gonflement des chevilles, crampes musculaires
	Peu fréquent	Arthralgies, myalgies, dorsalgies
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Peu fréquent	Troubles mictionnels, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Peu fréquent	Impuissance, gynécomastie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Œdème
	Fréquent	Fatigue, asthénie
	Peu fréquent	Douleur thoracique, douleur, malaise
<b>Investigations</b>	Peu fréquent	Gain de poids, perte de poids

\*la plupart du temps compatible avec une 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

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet : <a href="http://www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a> e-mail : <a href="mailto:adr@afmps.be">adr@afmps.be</a>	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : <a href="http://www.guichet.lu/pharmacovigilance">www.guichet.lu/pharmacovigilance</a>

## 4.9 Surdosage

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

### *Symptômes :*

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage massif peut induire une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée, pouvant évoluer jusqu'à un choc avec 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 consécutive à un surdosage d'amlodipine requiert un soutien cardio-vasculaire actif. Il y a notamment lieu de contrôler fréquemment la fonction cardiaque et la fonction respiratoire, de surélever les extrémités et de surveiller le volume de la circulation sanguine et la production d'urine.

Un vasoconstricteur peut s'avérer utile pour rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, à condition que son usage ne soit pas contre-indiqué. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser l'effet de l'inhibition calcique.

Un lavage gastrique peut s'avérer utile dans certains cas. Il a été démontré chez des volontaires sains que l'usage de charbon actif jusqu'à 2 heures après l'administration de l'amlodipine 10 mg réduit le taux d'absorption de l'amlodipine.

Compte tenu du fait que l'amlodipine se lie fortement aux protéines, une dialyse ne devrait pas se révéler bénéfique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes du calcium, inhibiteur sélectif des canaux calciques à effet principalement vasculaire.

Code ATC : C08CA01

L'amlodipine est un inhibiteur du flux d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (bloquant des canaux lents ou antagoniste 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 de l'amlodipine résulte de l'effet relaxant direct sur les muscles lisses vasculaires.

Le mécanisme précis qui permet à l'amlodipine de soulager 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 artérioles périphériques et réduit ainsi la résistance périphérique totale (post-charge) contre laquelle le cœur agit. Étant 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 principales artères et artéριοles 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).

Chez les patients souffrant d'hypertension, l'administration unique 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 unique 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 à la fois la fréquence des crises d'angor et 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 ayant une 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 le placebo, en plus du traitement standard par statines, bêtabloquants, diurétiques et l'acide acétylsalicylique, 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	Rapport de risques (IC à 95%)	Valeur P
<b>Critère d'évaluation primaire</b>					
Effets indésirables cardiovasculaires	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Composants individuels</b>					
Revascularisation coronaire	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
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 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
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 souffrant d'insuffisance cardiaque*

Des études hémodynamiques et des études cliniques basées sur des études d'effort chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de type II-IV selon la classification de la NYHA ont démontré que l'amlodipine ne conduisait pas à une détérioration clinique objectivée par les exercices de tolérance à l'effort, de fraction d'éjection du ventricule gauche et par la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée par placebo (PRAISE), conçue dans le but d'évaluer des patients souffrant d'insuffisance cardiaque de type III-IV selon la classification de la NYHA et traités à base de digoxine, de diurétiques et d'inhibiteurs de l'ECA, a montré que l'amlodipine ne conduisait pas à une augmentation du risque de mortalité ou du risque combiné de mortalité et de morbidité en cas d'insuffisance cardiaque.

Dans le cadre d'une étude de suivi à long terme contrôlée par placebo (PRAISE 2), évaluant l'amlodipine chez des patients prenant des doses stables d'IEC, de digitaliques et de diurétiques, présentant une insuffisance cardiaque de classe III et IV selon la classification de la NYHA, sans symptômes cliniques ni signes objectifs suggérant une affection ischémique sous-jacente, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité totale ou cardiovasculaire. Dans cette même population, l'amlodipine était associée à une augmentation des cas d'œdème pulmonaire.

#### **Étude ALLHAT (étude du traitement de prévention des crises cardiaques)**

Une étude de morbidité/mortalité, randomisée, réalisée en double aveugle et appelée « l'étude ALLHAT » (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, étude du traitement antihypertenseur et hypolipidémiant pour la prévention des crises cardiaques) 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 cardiovasculaire 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 les enfants (âgés de 6 ans et plus)*

Dans une étude incluant 268 enfants âgés de 6 à 17 ans souffrant d'une hypertension essentiellement secondaire, la comparaison des doses d'amlodipine de 2,5 mg et de 5,0 mg par rapport au placebo a

montré que ces deux doses induisaient une réduction plus significative de la pression artérielle systolique 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 le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme d'un traitement par amlodipine au cours de l'enfance dans le but de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires à l'âge adulte n'a pas été établie.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

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 %.

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

### *Distribution*

Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Des études *in vitro* ont révélé qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante se lie aux protéines plasmatiques.

### *Biotransformation/élimination*

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

### *Population pédiatrique*

Une étude PK de population a été menée auprès de 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans (34 patients âgés de 6 à 12 ans, et 28 patients de 13 à 17 ans), recevant une dose d'amlodipine comprise entre 1,25 et 20 mg, une ou deux fois par jour. Chez les enfants de 6 à 12 ans et chez les adolescents de 13 à 17 ans, la clairance orale (CL/F) était, en moyenne, de respectivement 22,5 et 27,4 l/h chez l'homme, et de respectivement 16,4 et 21,3 l/h chez la femme. On a observé une variabilité interindividuelle importante à l'exposition. Les données fournies chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

### *Personnes âgées*

Chez les patients âgés, le délai nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est semblable à celui que présentent les patients plus jeunes.

La clairance tend à être réduite, entraînant dès lors des augmentations de ASC et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ont été celles prévues pour l'étude du groupe d'âge des patients.

### *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.

## **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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>, 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 du poids d'un patient de 50 kg

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

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

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Plaquette : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Flacon en PEHD : À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont présentés dans des plaquettes en Alu/PVC ou dans des plaquettes en Alu/OPA/Alu/PVC, contenues dans une boîte en carton, ou sont présentés dans des flacons en PEHD dotés d'un bouchon à vis (scellés).

Présentations :

Plaquette (Alu/PVC) / Plaquette (Alu/OPA/Alu/PVC) : 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100, 120 comprimés

Flacon en PEHD : 20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200, 250 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 MARCHE**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Amlodipin besilaat Sandoz 5 mg comprimés : Plaquette (Alu/PVC) BE292205, plaquette (Alu/OPA/Alu/PVC) BE292214, pilulier BE292223

Amlodipin besilaat Sandoz 10 mg comprimés : Plaquette (Alu/PVC) BE292257, plaquette (Alu/OPA/Alu/PVC) BE292241, pilulier BE292266

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26 février 2007

Date de dernier renouvellement : 21 janvier 2011

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour : 08/2022

Date d'approbation : 09/2022