

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Amlogal Divule 10 mg comprimés enrobés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 12,84 mg d'amlodipine maléate correspondant à 10 mg d'amlodipine.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.

Comprimé ovale sécable enrobé de gélatine blanc/jaune, rainurés sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'Amlogal Divule peut être employé comme traitement initial de l'hypertension et il peut être administré seul dans la majorité des cas. Les patients ne répondant pas suffisamment à un traitement par un antihypertenseur administré seul peuvent tirer profit de l'adjonction à ce traitement, de l'Amlogal Divule. Celui-ci a été utilisé en association avec un diurétique thiazidique, des alpha-bloquants, un bêta-bloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'Amlogal Divule peut être employé comme traitement initial de l'angine de poitrine, uniquement lorsque celle-ci est causée par une obstruction fixe (angor stable) et/ou un spasme (angor de Prinzmetal) des vaisseaux coronaires. L'Amlogal Divule peut s'employer seul, en monothérapie, ou en association avec d'autres médicaments des doses anti-angineuses chez les patients dont l'angor est réfractaire aux dérivés nitrés et/ou à des doses adéquates de bêta-bloquants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale habituelle, tant dans l'hypertension que dans l'angor, est de 5 mg d'Amlogal Divule une fois par jour, soit ½ comprimé par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, cette dose peut être portée à un maximum de 10 mg par jour.

Aucune modification de la posologie n'est requise lorsque l'Amlogal Divule est administré concomitamment avec des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Population pédiatrique :

Enfants âgés de 6 à 17 ans souffrant d'hypertension

La dose orale initiale recommandée dans le traitement de l'hypertension chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg une fois par jour. Il convient d'augmenter cette dose progressivement jusqu'à 5 mg une fois par jour, si la tension visée n'est pas atteinte au bout de 4 semaines. Une dose de plus de 5 mg par jour n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques et rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

La dose de 2,5 mg ne peut être obtenue avec des comprimés de “Amlogal Divule ” 10 mg car ces comprimés ne sont pas conçus pour être coupés en quatre parties égales.

Enfants en dessous de 6 ans

Pas de données disponibles. L’effet de l’amlodipine sur la tension artérielle chez les patients âgés de moins de 6 ans n’est pas connu.

Patients âgés :

A doses comparables, l’amlodipine est aussi bien tolérée par les personnes âgées que par les sujets jeunes. Le schéma posologique classique est recommandé chez les personnes âgées. Cependant, l’augmentation de la dose sera faite avec précaution (voir sections 4.4 et 5.2).

Patients Atteints d’insuffisance hépatique :

Les doses recommandées n’ont pas été établies chez les patients atteints d’insuffisance hépatique légère à modérée. En conséquence, le choix de la dose sera envisagé avec prudence et commencera aux doses inférieures de l’intervalle posologique (voir sections 4.4 et 5.2).

La pharmacocinétique de l’amlodipine n’a pas été étudiée chez les patients atteints d’une insuffisance hépatique sévère. Chez ces patients, l’amlodipine doit donc être initiée à la dose minimale et augmentée progressivement.

Mode d’administration

Voie orale

L’Amlogal Divule peut s’administrer avant ou après les repas, l’absorption restant la même dans les deux cas.

4.3 Contre-indications

L’Amlogal est contre-indiquée chez les patients ayant présenté une hypersensibilité aux dihydropyridines, à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L’Amlogal est également contre-indiquée dans le cas d’angor instable et au cours des jours suivant un infarctus du myocarde, ainsi que lors d’hypotensions sévères, de chocs (y compris le choc cardiogénique) et lors de l’obstruction de la voie efférente du ventricule gauche (ex : sténose aortique sévère).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi

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

Les dihydropyridines peuvent provoquer une hypotension aiguë pouvant conduire à une hypoperfusion et à une tachycardie réflexe (angor paradoxal) bien que ces deux effets n’aient pas été rapportés à ce jour avec l’amlodipine.

Patient âgé :

Les pics plasmatiques d’amlodipine apparaissent avec la même rapidité chez le patient âgé et chez le sujet jeune. L’élimination de l’amlodipine tend à ralentir chez le patient âgé, d’où une augmentation de l’aire sous la courbe et de la demi-vie du médicament. L’augmentation de l’aire sous la courbe et de la demi-vie d’élimination chez les patients atteints d’une décompensation cardiaque avec œdème correspondent aux valeurs attendues pour les groupes d’âge étudiés. A doses égales, l’amlodipine est également bien tolérée par les patients âgés et les sujets jeunes. Dès lors, aucune modification des schémas posologiques n’est recommandée. Néanmoins, l’augmentation de la dose doit être faite avec précaution (voir sections 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale :

L’amlodipine est largement métabolisée en métabolites inactifs, 10 % de la dose administrée étant excrétée dans l’urine sous forme inchangée. Les changements observés dans les taux plasmatiques

d'amlodipine ne sont pas en corrélation avec la sévérité d'une éventuelle insuffisance rénale et l'amlodipine peut s'utiliser chez cette catégorie de patients aux doses normales. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Insuffisance hépatique :

Comme c'est le cas pour tous les antagonistes du calcium, la demi-vie de l'amlodipine est allongée et les valeurs AUC sont plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les doses recommandées n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. En conséquence, le choix de la dose sera envisagé avec prudence et commencera aux doses inférieures de l'intervalle posologique (voir sections 4.2).

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Chez ces patients, l'amlodipine doit donc être initiée à la dose minimale et augmentée progressivement.

Insuffisance cardiaque :

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence.

Dans une étude à long terme contre placebo (PRAISE-2) destinée à évaluer l'amlodipine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de type III/IV selon la classification NYHA d'étiologie non ischémique, on a signalé davantage de cas d'œdème pulmonaire sous amlodipine que sous placebo (voir section 5.1.); bien que l'œdème pulmonaire peut être associé à une aggravation de l'insuffisance cardiaque, aucune différence significative dans l'incidence des cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque n'a été observée par rapport au placebo.

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, devraient être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires ainsi que la mortalité.

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

L'amlodipine a été administrée en association avec des diurétiques thiazidiques, des alpha-bloquants, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des dérivés nitrés à longue durée d'action, la nitroglycérine administrée par voie sublinguale, des anti-inflammatoires non stéroïdes, des antibiotiques et des hypoglycémiant oraux.

Etudes spécifiques : effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

- **Cimétidine** : l'administration concomitante d'amlodipine et de cimétidine n'a pas modifié le comportement pharmacocinétique de l'amlodipine.
- **Jus de pamplemousse** : l'administration de 240 ml de jus de pamplemousse avec une dose orale unique d'amlodipine 10 mg chez 20 volontaires sains n'a pas eu d'effet significatif sur le comportement pharmacocinétique de l'amlodipine. Néanmoins, sa prise concomitante avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, entraînant une accentuation de l'effet hypotenseur.
- **Aluminium/magnésium (antiacide)** : l'administration d'aluminium ou de magnésium avec une dose unique d'amlodipine n'a pas eu d'effet significatif sur le comportement pharmacocinétique de l'amlodipine.
- **Sildénafil** : une dose unique de 100 mg de sildénafil administrée à des patients atteints d'hypertension essentielle n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'amlodipine. En administration combinée, chaque médicament a exercé séparément ses effets hypotenseurs spécifiques.
- **Inhibiteurs du CYP3A4** : l'utilisation concomitante de l'amlodipine avec les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à augmentation significative de l'exposition à l'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez les personnes âgées. Une surveillance clinique et une adaptation de la dose peuvent donc être nécessaires.
- Les macrolides comme l'érythromycine ou la clarithromycine sont également des inhibiteurs du CYP3A4, il existe un risque accru d'hypotension chez les patients recevant de la clarithromycine

avec de l'amlopidine. Une surveillance étroite de ces patients est recommandée lorsque l'amlopidine est administrée conjointement avec de la clarithromycine.

- Les inducteurs du CYP3A4:

Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlopidine 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*]).

- Le dantrolène (perfusion): chez les animaux, une fibrillation ventriculaire mortelle et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. En raison du risque d'hyperkaliémie, l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques tels que l'amlopidine doit être évitée chez les patients sensibles à l'hyperthermie maligne et dans la gestion de l'hyperthermie maligne.

Etudes spécifiques : effets de l'amlopidine sur les autres médicaments

L'effet antihypertenseur de l'amlopidine s'ajoute aux effets antihypertenseurs d'autres médicaments ayant cette propriété.

- Atorvastatine : l'administration simultanée de multiples doses de 10 mg d'amlopidine avec l'atorvastatine 80 mg n'a pas entraîné de changements significatifs des paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine à l'état d'équilibre.
- Digoxine : l'administration concomitante d'amlopidine et de digoxine n'a pas modifié les taux sériques et la clairance rénale de la digoxine chez des volontaires sains.
- Ethanol (alcool) : l'administration de doses uniques et multiples de 10 mg d'amlopidine n'a pas eu d'effet significatif sur le comportement pharmacocinétiques de l'éthanol.
- Warfarine : l'administration combinée d'amlopidine et de warfarine n'a pas modifié le temps de prothrombine de la warfarine.
- Ciclosporine : des études pharmacocinétiques ont démontré que l'amlopidine n'altère pas de manière significative le comportement pharmacocinétique de la ciclosporine administrée concomitamment.
- Simvastatine : la coadministration de doses multiples de 10 mg d'amlopidine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine comparé à la simvastatine seule. La dose de simvastatine chez les patients sous amlopidine doit être limitée à 20 mg par jour.
- Inhibiteur de mTOR : il existe un risque d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus lorsqu'il est administré avec l'amlopidine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlopidine 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.

Interactions avec les épreuves de laboratoire : aucune interaction connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'utilisation chez la femme de l'amlopidine pendant la grossesse et la lactation n'a pas été établie. Lors des études chez l'animal, l'utilisation de fortes doses a montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir section 5.3). Dès lors, l'utilisation du produit au cours de la grossesse n'est recommandée que lorsqu'il n'existe pas d'autre médicament plus sûr ou lorsque la maladie elle-même comporte un risque plus important pour la mère comme pour le fœtus.

Allaitement

L'amlopidine 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'amlopidine sur les nourrissons est inconnu. Une décision sur l'opportunité de continuer/d'arrêter l'allaitement ou de continuer/arrêter le traitement par amlopidine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par amlopidine pour la mère.

Fertilité

Des changements biochimiques réversibles dans la tête des spermatozoïdes ont été rapportés chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant les effets potentiels de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude sur les rats, des effets indésirables ont été rapportés en rapport avec la fertilité masculine.

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 les patients prenant de l'amlodipine souffrent de vertiges, de céphalées, de fatigue ou de nausées, l'aptitude à réagir peut être diminuée. La prudence est recommandée en particulier au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Les réactions les plus fréquemment rapportées pendant le traitement sont:

Somnolence, vertiges, céphalées, palpitations, bouffées congestives, douleurs abdominales, nausées, gonflement des chevilles, œdèmes et fatigue.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement avec l'amlodipine selon la fréquence suivante :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1000$ et $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

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 : trouble du sommeil, irritabilité, changements d'humeur (y compris l'anxiété), dépression.

Rare : confusion.

Affections du système nerveux :

Fréquent : maux de tête (spécialement au commencement du traitement), vertiges et somnolence.

Peu fréquent : tremblements, syncope, hypoesthésie, bouche sèche, paresthésie, dysgueusie, hyperesthésie.

Très rare : hypertonie, neuropathie périphérique.

Fréquence indéterminée : des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Affections oculaires :

Peu fréquent : troubles visuels (y compris une diplopie).

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Peu fréquent : acouphènes.

Affections cardiaques :

Peu fréquent : palpitations, syncope, tachycardie, douleur thoracique.

Au début du traitement, une aggravation de l'angor peut survenir.

Très rare : des cas isolés d'infarctus du myocarde et d'arythmies (y compris bradycardie, extrasystole, tachycardie ventriculaire et arythmies atriales) ainsi que des douleurs thoraciques ont été rapportées chez les patients avec maladie coronarienne artérielle. Cependant un lien avec l'amlodipine n'a pas été établi.

Affections vasculaires :

Fréquent : bouffées congestives.

Peu fréquent : hypotension.

Très rare : vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : dyspnée, rhinite.

Très rare : toux.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : nausée, douleur abdominale

Peu fréquent : vomissements, troubles du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation), dyspepsie, sécheresse buccale.

Très rare : gastrite, pancréatite, hyperplasie gingivale.

Affections hépatobiliaires :

Très rare : enzymes hépatiques élevés (souvent associées à une choléstase), jaunisse, hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : exanthème, prurit, alopecie, coloration ou décoloration de la peau, transpiration excessive, purpura, rash.

Très rare : angio-œdème, urticaire, photosensibilité.

Des cas isolés de réactions allergiques avec prurit, rash, angio-œdème et érythème multiforme exsudant, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson et œdèmes de Quincke ont été rapportés.

Fréquence indéterminée : Nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : gonflement des chevilles.

Peu fréquent : crampes musculaires, douleur dorsale, myalgie et arthralgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : troubles de la miction, augmentation de la fréquence de miction, nycturie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : impuissance, gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : œdèmes, fatigue

Peu fréquent : asthénie, malaise, douleur, douleur thoracique.

Investigations

Peu fréquent : prise ou perte de poids.

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 le système national de déclaration.

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérience d'un surdosage volontaire chez l'homme avec l'amlodipine est limitée. En bref, les cas de surdosage ont démontré que : (1) Des surdoses d'amlodipine de moins de 100 mg n'entraînent généralement pas de vasodilatation périphérique excessive. (2) Des surdoses d'amlodipine de plus de 100 mg entraînent une vasodilatation périphérique excessive, et une possible tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée allant jusqu'au choc fatal a été rapportée. Une hypotension cliniquement significative consécutive à un surdosage par l'amlodipine exige la mise en place d'un soutien cardiovasculaire actif avec notamment contrôle fréquent des fonctions cardiaque et respiratoire, mise en position surélevée des extrémités, et surveillance du volume des liquides circulatoires et du débit urinaire. Un vasoconstricteur peut se montrer utile pour ramener le tonus vasculaire et la pression artérielle, dans la mesure où son administration n'est pas contre-indiquée. Le gluconate de calcium par voie intraveineuse peut se montrer utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques. Etant donné que l'amlodipine est fortement liée aux protéines, il est peu probable que la dialyse soit d'aucune utilité. Il a été démontré que l'administration de charbon actif à des volontaires sains immédiatement ou jusque dans les 2 heures après l'ingestion d'amlodipine 10 mg a significativement réduit l'absorption d'amlodipine. Dans certains cas, un lavage gastrique peut s'avérer utile.

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le maléate d'amlodipine a un poids moléculaire de 524,9 (base libre 408,9). Le maléate d'amlodipine est administré sous forme d'un mélange racémique.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseurs – Antagonistes du calcium

Code ATC : C08CA01

Le maléate d'amlodipine inhibe de façon sélective le flux transmembranaire des ions calcium, ses effets sur la cellule du muscle vasculaire lisse étant plus marqués que sur la cellule musculaire cardiaque.

Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est attribuable à un effet de relâchement direct de la musculature lisse. Le mécanisme précis permettant à l'amlodipine le soulagement de l'angor n'a pas encore été totalement élucidé ; cependant, l'amlodipine réduit la charge ischémique totale de deux manières, à savoir :

- L'amlodipine dilate les artérols périphériques et, partant, réduit la résistance périphérique (postcharge) qui s'oppose au travail du cœur. Etant donné que le rythme cardiaque demeure stable,

cette réduction de la charge du cœur abaisse la consommation d'énergie et les besoins en oxygène du myocarde.

- Le mécanisme d'action de l'amlodipine fait probablement intervenir la dilatation des artères coronaires principales et des artéριοles coronaires, tant dans les régions saines que dans les zones ischémiées. Cette dilatation accroît l'apport d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme artériel coronaire (angor de Prinzmetal) et pourrait s'opposer à la vasoconstriction coronaire induite par le tabagisme.

Chez les hypertendus la prise quotidienne unique assure un abaissement cliniquement significatif des valeurs tensionnelles, en position couchée et debout, pendant une période de 24 heures. Du fait que l'action du médicament s'installe progressivement, l'hypotension aiguë n'est pas un inconvénient de l'administration d'Amlogal Divule.

Dans l'angor, la prise quotidienne unique d'amlodipine augmente le temps d'exercice total, le temps de survenue de la crise angineuse, ainsi que le temps d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm du segment S-T ; elle diminue à la fois la fréquence des crises angineuses et la consommation de nitroglycérine.

Les études in vitro ont montré qu'une proportion d'environ 97,5% de l'amlodipine circulante est liée aux protéines plasmatiques.

L'emploi de l'Amlogal Divule ne provoque pas d'effets métaboliques indésirables, ni de modifications du profil lipidique du plasma ; il peut s'administrer aux patients atteints d'asthme, de diabète sucré ou de goutte.

Des études hémodynamiques et des études cliniques contrôlées et axées sur des épreuves d'effort chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de type II-IV selon la classification de la NYHA, indiquent que l'amlodipine n'entraîne aucune détérioration clinique comme le montrent les mesures de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et des symptômes cliniques.

Une étude contre placebo (PRAISE), destinée à évaluer des patients présentant une insuffisance cardiaque de type III-IV selon la classification de la NYHA et traités à l'aide de digoxine, de diurétiques et d'inhibiteurs de l'ECA, indique que l'amlodipine n'entraîne pas d'augmentation du risque de mortalité ou du risque de mortalité et morbidité combinées chez les insuffisants cardiaques.

Dans une étude impliquant 268 enfants âgés de 6 à 17 ans souffrant principalement d'hypertension secondaire, une comparaison entre les doses de 2,5 mg et de 5,0 mg d'amlodipine avec un placebo a démontré que ces deux doses ont réduit considérablement plus la tension artérielle systolique que le placebo. Toutefois, il n'y avait pas de différence importante entre les deux doses.

L'effet à long terme de l'amlodipine sur la croissance, la puberté et le développement général n'a pas été étudié. L'efficacité à long terme d'un traitement par amlodipine pendant l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

Après administration de doses orales thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les pics sanguins étant atteints de 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est évaluée à 64-80%. Le volume de distribution est d'environ 21 litres/kg. L'absorption de l'amlodipine n'est pas influencée par la consommation d'aliments.

Biotransformation/Élimination :

La demi-vie d'élimination finale du plasma atteint environ 35 à 50 heures, ce qui permet le schéma posologique d'une prise par jour. Les taux plasmatiques atteignent leur état d'équilibre (« steady state ») après 7 à 8 jours d'administration consécutive. L'amlodipine est largement métabolisée en métabolites inactifs, 10% du produit originel et 60 % des métabolites étant excrétés dans l'urine.

Une étude de population PK incluant 74 enfants âgés de 12 mois à 17 ans souffrant d'hypertension (dont 34 patients âgés de 6 à 12 ans et 28 patients âgés de 13 à 17 ans) a été menée. Dans cette étude, les enfants ont reçu un traitement par amlodipine à 1,25 et 20 mg administré 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 (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. Une grande variabilité d'exposition entre les individus a été constatée. Les données rapportées chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'amlodipine ne présente également aucune toxicité chez l'animal de laboratoire lors d'études de reproduction, à l'exception d'un retard de la mise bas et un allongement de la période de travail chez le rat à des doses 50 fois supérieures au maximum recommandé chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium hydraté
Crospovidone
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Hypromellose
Diéthyl phtalate
Gélatine
Jaune de quinoléine (E 104)
Erythrosine (E 127)
Dioxyde de titane (E 171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette Alu-PVC/Alu.
Boîte de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 et 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires SMB S.A.

Rue de la Pastorale 26-28
1080 Bruxelles
Tel : +32 2 411 48 28

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE271302

LU : 2006040007

- 0430341 (14 comprimés enrobés)
- 0430354 (20 comprimés enrobés)
- 0512061 (28 comprimés enrobés)
- 0430371 (30 comprimés enrobés)
- 0430385 (50 comprimés enrobés)
- 0430399 (56 comprimés enrobés)
- 0430404 (60 comprimés enrobés)
- 0430418 (90 comprimés enrobés)
- 0512074 (98 comprimés enrobés)
- 0430435 (100 comprimés enrobés)

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

Date de première autorisation : 12 janvier 2005

Date de dernier renouvellement : 16 septembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2024

Date de l'approbation: 01/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS:
<http://notices.fagg-afmps.be>