MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ACH-Amlodipine
Comprimés de bésylate d'amlodipine USP

Comprimés à 2,5, à 5 et à 10 mg

Antihypertenseur et antiangineux

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles, suite 704
Kirkland, QC H9H 5B9
Canada

Date de révision:
le 27 octobre 2020

Numéro de contrôle : 241995

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS. 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES 6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 9
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION 15
SURDOSAGE 16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 16
STABILITÉ ET CONSERVATION. 20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 20

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 21
ESSAIS CLINIQUES 22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 23
TOXICOLOGIE. 25
RÉFÉRENCES 32

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 34

Pr ACH-Amlodipine

Comprimés de bésylate d'amlodipine, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administratio	Présentation et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 2,5, à 5 et à 10 mg	Stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et citrate trisodique

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

L'ACH-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.

On a constaté que l'on peut associer le bésylate d'amlodipine à un diurétique, à un bêtabloquant ou à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et que cette association produit un effet antihypertenseur additif.

Angine chronique stable

Les ACH-Amlodipine sont indiqué pour le traitement de l'angine chronique stable (angine d'effort) chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré l'administration de doses suffisantes d'un bêtabloquant ou d'un dérivé nitré ou encore, chez ceux qui ne peuvent tolérer ces agents.

On peut faire l'essai des ACH-Amlodipine en association avec un bêtabloquant pour traiter les patients atteints d'angine chronique stable dont la fonction ventriculaire est normale. Quand on établit un tel traitement, on doit prendre soin de surveiller de près la tension artérielle, car une telle association peut causer de l'hypotension.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données d'essais cliniques portent à croire que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité et d'exposition (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Enfants (de 6 à 17 ans)

L'efficacité de l'amlodipine a été démontrée dans un essai clinique ayant porté sur le traitement de l'hypertension chez des enfants de 6 à 17 ans. Au moment de prescrire l'ACH-Amlodipine à cette population, il faut tenir compte de certaines considérations relatives à la posologie et à

l'innocuité (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

L'emploi de l'ACH-Amlodipine chez des enfants de moins de 6 ans n'est pas recommandé (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

Les ACH-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) sont contre-indiqué chez les patients qui se sont révélés hypersensibles à ce médicament ou aux autres dihydropyridines* ainsi qu'en présence d'une hypotension grave (moins de 90 mmHg en systolique).
* Le bésylate d'amlodipine est un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines.

Comme l'amlodipine passe dans le lait maternel humain, l'administration des ACH-Amlodipine durant l'allaitement est contre-indiquée (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

ACH-Amlodipine est également contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypotension sévère;
- un choc, incluant un choc cardiogénique;
- une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (p. ex., sténose aortique de haut grade);
- une insuffisance cardiaque instable sur le plan hémodynamique et consécutive à un infarctus du myocarde aigu.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Retrait des bêtabloquants : L'ACH-Amlodipine n'assure aucune protection contre les dangers du retrait brusque d'un bêtabloquant. Un tel retrait doit donc se faire graduellement.

Système cardiovasculaire

Intensification de l'angine de poitrine ou survenue d'un infarctus du myocarde : Il est arrivé en de rares occasions que des patients, particulièrement en présence d'une coronaropathie obstructive grave, ont vu augmenter la fréquence, la durée ou la gravité de leur angine de poitrine ou ont subi un infarctus aigu du myocarde dès l'amorce d'un traitement par un antagoniste du calcium ou après une augmentation de la dose. On n'a pas élucidé le mécanisme sous-jacent de cet effet.

Administration aux patients en insuffisance cardiaque : En général, il est recommandé de faire preuve de prudence quand on administre un inhibiteur calcique à des patients en insuffisance cardiaque. Cependant, au cours d'essais cliniques à court et à long terme, on a observé que bésylate d'amlodipine n'exerce généralement pas d'effets néfastes sur la survie ni sur la morbidité cardiovasculaire chez de tels patients. Même si une bonne proportion des participants à ces essais avaient des antécédents de cardiopathie ischémique, d'angine de poitrine ou d'hypertension, ces essais n'avaient pas pour but d'évaluer le traitement de l'angine de poitrine ou de l'hypertension chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque en concomitance.

Fait important, dans un essai comparatif avec placebo sur le traitement de longue durée par

l'amlodipine mené auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes III et IV de la NYHA), la fréquence des signalements d'œdème pulmonaire a été plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe placebo. Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, peuvent accroître le risque de manifestations et de décès d'origine cardiovasculaire.

Hypotension : À l'occasion, l'ACH-Amlodipine peut provoquer une crise hypotensive symptomatique. On recommande donc de surveiller de près la tension artérielle, particulièrement chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale et chez ceux qui prennent des médicaments dont on connaît l'effet hypotenseur.

Œdème périphérique : À l'issue des essais cliniques, l'effet indésirable le plus courant a été un œdème périphérique léger ou modéré (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**). La fréquence de l'œdème périphérique s'est révélée proportionnelle à la dose; elle variait de 3 à 10,8 % dans la gamme posologique de 5 à 10 mg. On doit prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets de l'aggravation d'un dysfonctionnement du ventricule gauche.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Administration dans les cas de dysfonction hépatique : On ne dispose pas d'études valables sur l'administration du médicament en présence d'une dysfonction hépatique; par ailleurs, on n'a pas établi la posologie appropriée en pareil cas. Après avoir administré une dose unique de 5 mg à un nombre restreint de patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, on a observé une prolongation de la demi-vie de l'amlodipine (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Par conséquent, on devrait faire preuve de prudence quand on administre le bésylate d'amlodipine à de tels patients et surveiller ces derniers de près. Il peut être indiqué d'administrer une dose initiale plus faible (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Administration dans les cas d'atteinte ou d'insuffisance hépatique graves : Étant donné que bésylate d'amlodipine est fortement métabolisé par le foie et que sa demi-vie d'élimination plasmatique (t½) est de 56 heures chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique, on doit l'administrer avec prudence et à des doses réduites en présence d'un dysfonctionnement hépatique grave (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique**). Un réglage graduel de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

Emploi concomitant avec des inhibiteurs puissants de la CYP 3A4

L'administration du bésylate d'amlodipine avec des médicaments qui entraînent une forte inhibition de la CYP 3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut provoquer une augmentation de la concentration plasmatique d'amlodipine et des effets indésirables graves (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Une telle association est à éviter.

Les résultats d'une étude d'observation ont mis en évidence un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë chez les patients âgés (> 65 ans) lorsque l'amlodipine est administrée avec la clarithromycine comparativement à son emploi avec l'azithromycine (rapport de cotes pour l'amlodipine = 1,61; IC à 95 % :1,29-2,02).

Santé sexuelle : Des changements biochimiques réversibles touchant la tête des spermatozoïdes

ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur calcique. Des données portent cependant à croire qu'il y aurait un effet indésirable sur la fertilité des rats mâles (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie).

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration de bésylate d'amlodipine à des femmes enceintes. Donc, en cas de grossesse, on doit administrer bésylate d'amlodipine seulement lorsque les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques encourus par la mère et le fœtus.

Même si l'amlodipine n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni chez le lapin, certains agents du groupe des dihydropyridines se sont révélés tératogènes chez l'animal. Chez le rat, on a observé que l'amlodipine prolonge la durée de la gestation et de la mise bas. Aucun signe d'altération de la fertilité n'a été observé chez les rats traités par l'amlodipine.

Femmes qui allaitent : Lors d'études menées chez l'humain, la dose quotidienne moyenne d'amlodipine administrée aux mères était de 6,0 mg et les concentrations moyennes d'amlodipine dans le lait et le plasma maternels étaient de 11,5 et de 15,5 ng/mL, respectivement. La médiane du rapport de la concentration lait/plasma de l'amlodipine s'élevait à 0,85. Étant donné que l'innocuité de l'amlodipine chez le nouveau-né n'a pas été établie, on déconseille d'administrer l'ACH-Amlodipine aux mères qui allaitent. Il faut décider de cesser l'allaitement ou d'arrêter le traitement, en fonction de l'importance du médicament pour l'état de santé de la mère (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Enfants (de 0 à 17 ans) : L'administration de bésylate d'amlodipine chez l'enfant de moins de 6 ans n'est pas recommandée, car on n'a pas encore établi son innocuité ni son efficacité dans ce groupe d'âge.

Aucune étude de plus de 8 semaines n'a été menée chez les enfants de 6 à 17 ans pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de bésylate d'amlodipine dans le traitement de l'hypertension. Au moment de prescrire le bésylate d'amlodipine à un enfant, il importe d'évaluer soigneusement les risques et les bienfaits possibles du produit, en tenant compte du fait que l'information disponible est limitée. L'évaluation des risques et des bienfaits doit être menée par un médecin compétent en la matière.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Chez les patients âgés (≥ 65 ans), la clairance de l'amlodipine diminue, ce qui entraîne une hausse de l'ASC (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Dans les essais cliniques, la fréquence des effets indésirables observés chez les patients âgés s'est révélée supérieure de 6 % environ à celle des patients plus jeunes (< 65 ans). Ces effets incluaient de l'œdème, des crampes musculaires et des étourdissements. On devrait donc faire preuve de prudence quand on administre l'ACH-Amlodipine à des patients âgés. On recommande de régler la posologie en conséquence (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

On a administré le bésylate d'amlodipine à 1714 patients (805 hypertendus et 909 angineux) dans les essais cliniques le comparant à un placebo seul et à d'autres médicaments. La plupart des effets indésirables signalés au cours du traitement ont été d'intensité légère ou modérée.

HYPERTENSION

Dans les essais cliniques comparatifs où l'on a administré de bésylate d'amlodipine à 805 hypertendus, on a rapporté des effets indésirables chez 29,9 % des patients. Ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement chez 1,9 % des patients. Les effets les plus fréquents ont été l'œdème (8,9 %) et la céphalée (8,3 %).

On a rapporté les effets indésirables suivants à une fréquence ≥ 0,5 % à l'issue du programme d'essais cliniques comparatifs (n = 805) :

Système cardiovasculaire : œdème (8,9 %), palpitations (2 %), tachycardie (0,7 %), étourdissements orthostatiques (0,5 %).
Peau et phanères : prurit (0,7 %).
Appareil locomoteur : crampes musculaires (0,5 %).
Systèmes nerveux central et périphérique : céphalées (8,3 %), étourdissements (3 %), paresthésie (0,5 %).
Système nerveux autonome : bouffées vasomotrices (3,1 %), hyperhidrose (0,9 %), sécheresse de la bouche (0,7 %).
Fonctions psychiques : somnolence (1,4 %).
Appareil digestif : nausées (2,4 %), douleur abdominale (1,1 %), dyspepsie (0,6 %), constipation (0,5 %).
D'ordre général : fatigue (4,1 %), douleur (0,5 %).

ANGINE DE POITRINE

Dans les essais cliniques comparatifs où l'on a administré de bésylate d'amlodipine à 909 angineux, on a rapporté des effets indésirables chez 30,5 % des patients. Ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement chez 0,6 % des patients. Les effets les plus fréquents ont été l'œdème (9,9 %) et la céphalée (7,8 %).

On a rapporté les effets indésirables suivants à une fréquence ≥ 0,5 % à l'issue du programme d'essais cliniques comparatifs (n = 909) :

Système cardiovasculaire : œdème (9,9 %), palpitations (2 %), étourdissements orthostatiques (0,6 %).
Peau et phanères : éruption cutanée (1 %), prurit (0,8 %).
Appareil locomoteur : crampes musculaires (1 %).
Systèmes nerveux central et périphérique : céphalées (7,8 %), étourdissements (4,5 %), paresthésies (1 %), hypoesthésie (0,9 %).

Système nerveux autonome : bouffées vasomotrices (1,9 %).
Fonctions psychiques : somnolence (1,2 %), insomnie (0,9 %), nervosité (0,7 %).
Appareil digestif : nausées (4,2 %), douleur abdominale (2,2 %), dyspepsie (1,4 %), diarrhée (1,1 %), flatulences (1 %), constipation (0,9 %).
Appareil respiratoire : dyspnée (1,1 %).
Organes sensoriels : troubles de la vision (1,3 %), acouphènes (0,6 %).
D'ordre général : fatigue (4,8 %), douleur (1 %), asthénie (1 %).

Effets indésirables peu courants (<1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

On a évalué l'innocuité de bésylate d'amlodipine chez environ 11 000 patients atteints d'hypertension et d'angine de poitrine. Les effets suivants sont survenus à une fréquence < 1 %, mais > 0,1 % au cours des essais cliniques (en mode à double insu, comparativement à un placebo ou à d'autres médicaments; n = 2615) ou encore, au cours d'essais ouverts ou lors de la mise en marché; la relation de cause à effet demeure incertaine.

Système cardiovasculaire : arythmies (y compris de la tachycardie ventriculaire et des fibrillations auriculaires), bradycardie, infarctus du myocarde, hypotension, ischémie périphérique, syncope, tachycardie, étourdissements orthostatiques, hypotension orthostatique, vasculite et douleur thoracique.
Systèmes nerveux central et périphérique : hypoesthésie/paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements et vertige.
Appareil digestif : anorexie, constipation, dysphagie, vomissements, hyperplasie gingivale, modifications des habitudes intestinales et dyspepsie.
D'ordre général : réaction allergique, asthénie†, lombalgie, douleur, bouffées vasomotrices, malaise, frissons et gain ou perte de poids.
Appareil locomoteur : arthralgie, arthrose, myalgie et crampes musculaires.
Fonctions psychiques : troubles sexuels (homme† et femme), insomnie, nervosité, dépression, rêves étranges, anxiété, dépersonnalisation et modification de l'humeur.
Appareil respiratoire : dyspnée et épistaxis.
Peau et phanères : prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse et érythème polymorphe.
Organes sensoriels : conjonctivite, diplopie, douleur oculaire, troubles de la vision et acouphènes.
Appareil urinaire : pollakiurie, troubles de la miction et nycturie. Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche et hyperhidrose. Métabolisme et nutrition : hyperglycémie et soif.
Hématopoïèse : leucopénie, purpura et thrombopénie.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie et dysfonction érectile.

† La fréquence de ces effets a été < 1 % dans les essais comparatifs avec placebo, alors qu'elle a varié entre 1 et 2 % dans toutes les études à doses multiples.

Les effets suivants ont été observés chez ≤ 0,1 % des patients : insuffisance cardiaque, dyschromie cutanée*, urticaire*, sécheresse de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, alopécie*, fasciculations, ataxie, hypertonie*, migraine, apathie, amnésie, gastrite*, pancréatite*, augmentation de l'appétit, toux*, rhinite*, parosmie, dysgueusie* et xérophtalmie.
* Ces effets ont également été observés après la commercialisation du produit.

On a rapporté des cas isolés d'œdème angioneurotique; or, ce type d'œdème peut s'associer à des difficultés respiratoires.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Après la mise en marché de l'amlodipine, on a rapporté chez des patients ayant reçu cet anticalcique des cas d'ictère et d'élévation du taux des enzymes hépatiques (évoquant surtout une cholostase ou une hépatite) dont certains étaient assez graves pour justifier l'hospitalisation.
Des rapports de pharmacovigilance font aussi état de troubles extrapyramidaux causés par l'amlodipine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Comme pour tout autre médicament, on doit faire preuve de prudence quand on traite des patients qui prennent déjà plusieurs autres médicaments. Les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines subissent une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4. L'administration d'amlodipine en concomitance avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation peut avoir pour effet de modifier la biodisponibilité de l'amlodipine ou des autres médicaments. Quand on amorce ou que l'on interrompt l'administration concomitante d'amlodipine, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments métabolisés de la même manière, notamment ceux dont l'indice thérapeutique est faible, afin de maintenir une concentration thérapeutique optimale dans le sang; cela est particulièrement important dans les cas d'atteinte rénale ou hépatique.

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui sont des inhibiteurs du cytochrome P450 (diltiazem, antifongiques azolés, érythromycine, quinidine, terfénadine et warfarine)	EC T	L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 180 mg de diltiazem et de 5 mg d'amlodipine à des patients âgés (de 69 à 87 ans) hypertendus a entraîné une hausse de 57 % de l'exposition générale à l'amlodipine. L'administration concomitante d'amlodipine et d'érythromycine à des volontaires en santé (âgés de 18 à 43 ans) a entraîné une augmentation de 22 % de l'exposition générale à l'amlodipine.	De tels changements pharmacocinétiques peuvent être plus marqués chez les personnes âgées. Une surveillance étroite et un réglage de la posologie peuvent être nécessaires.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir et clarithromycine)	T	Possibilité d'une augmentation significative de la concentration plasmatique de l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem.	Il faut faire preuve de prudence quand on administre l'amlodipine en concomitance avec un inhibiteur de la CYP3A4 et il est nécessaire de surveiller le traitement. Un réglage de la dose d'amlodipine peut aussi s'avérer nécessaire lors d'une telle association. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin sans tarder s'ils présentent un œdème ou une enflure des membres inférieurs; un gain de poids soudain et inexpliqué; de la difficulté à respirer, une douleur ou une oppression thoracique; ou une hypotension, qui se manifeste par des étourdissements, des évanouissements et des effets orthostatiques. Il faut éviter d'administrer l'amlodipine en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP 3A4.
Clarithromycine	EC	Chez les patients âgés (> 65 ans), l'administration concomitante d'amlodipine et de clarithromycine a été associée à un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë.	L'emploi concomitant doit être évité.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui sont des inducteurs du cytochrome P450 (phénobarbital, phénytoïne, rifampicine)	T	On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet des inducteurs de la CYP3A4 sur l'amlodipine. L'emploi concomitant d'amlodipine et d'un inducteur de la CYP3A4 pourrait entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'amlodipine et ainsi diminuer ses effets hypotenseurs.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'amlodipine en concomitance avec un inducteur de la CYP3A4; il peut être nécessaire de modifier la posologie pour maintenir l'efficacité du médicament. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.
Médicaments métabolisés par la voie du cytochrome P450 (benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone et théophylline)	T	L'amlodipine se caractérise par un faible taux d'élimination hépatique (faible effet de premier passage) et, de ce fait, par une forte biodisponibilité; on peut donc s'attendre à ce que le risque d'un effet d'importance clinique attribuable à une hausse de sa concentration plasmatique soit assez faible, quand on l'administre en concomitance avec des médicaments qui, à l'égard du cytochrome P450, lui font compétition ou exercent un effet inhibiteur.	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine, warfarine digoxine	EC	Les études sur les interactions pharmacocinétiques avec l'amlodipine menées chez des volontaires sains ont révélé que la cimétidine n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'amlodipine et que l'amlodipine n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine ni la concentration sérique de la digoxine ou sa clairance rénale.	
Antiacides	EC	Chez 24 sujets, l'administration concomitante de hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium n'a pas eu d'effet sur le devenir d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine.	
Bêtabloquants	T	L'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur des bêtabloquants.	Quand on administre un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques en concomitance avec le bésylate d'amlodipine, on doit surveiller attentivement le patient, car la baisse de la résistance vasculaire produite par l'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur du bêtabloquant.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Sildénafil	EC	Une dose unique de 100 mg de sildénafil chez des sujets atteints d'hypertension essentielle n'a eu aucun effet sur l'ASC ni sur la C_{max} de l'amlodipine. Lorsqu'on a administré du sildénafil (100 mg) en association avec de l'amlodipine à raison de 5 ou de 10 mg à des hypertendus, la baisse moyenne additionnelle de la tension artérielle en décubitus a été de 8 mmHg pour la tension systolique et de 7 mmHg pour la tension diastolique.	
Atorvastatine	EC	Chez des volontaires sains, l'administration en concomitance de doses multiples de 10 mg de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine à 80 mg n'a eu aucun effet clinique notable sur l'ASC (augmentation moyenne de 18 %), la C_{max} ni le T_{max} de l'atorvastatine.	Une surveillance étroite est requise.
Simvastatine	EC	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a provoqué une hausse de 77 % de l'exposition à la simvastatine par comparaison à l'administration de simvastatine seule.	Il faut limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients traités par l'amlodipine.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	EC	À l'exception d'une étude menée chez des sujets ayant subi une transplantation rénale, aucune autre étude sur les interactions entre la cyclosporine et l'amlodipine n'a été réalisée chez des volontaires sains ni chez d'autres populations. Une étude prospective menée chez des patients hypertendus ayant subi une greffe rénale (n = 11) a révélé une hausse d'environ 40 % de la concentration minimale de cyclosporine lors deson administration concomitante avec l'amlodipine.	Il faut envisager de surveiller la concentration de cyclosporine chez les patients ayant subi une transplantation rénale qui sont traités par l'amlodipine.
Tacrolimus	E	Il se peut que la concentration sanguine de tacrolimus augmente lorsque celui-ci est administré en association avec l'amlodipine.	Afin d'éviter les effets toxiques du tacrolimus, il faut surveiller sa concentration sanguine et en régler la dose au besoin chez les patients qui prennent aussi de l'amlodipine.
Inhibiteurs de la cible fonctionnelle de la rapamycine (mTOR)	EC T	Les inhibiteurs de la mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats de la CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur de la CYP3A. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la mTOR et d'amlodipine peut augmenter l'exposition à l'inhibiteur de la mTOR.	
Dantrolène	T	Une fibrillation ventriculaire mortelle et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie chez des animaux après l'administration concomitante de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse.	Étant donné le risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques telle l'amlodipine aux patients prédisposés à l'hyperthermie maligne ainsi que pour la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique; E = étude de cas

Interactions médicament-aliment

Interaction avec le jus de pamplemousse : Selon les données publiées, le jus de pamplemousse peut faire augmenter la concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques de certains inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines en inhibant le cytochrome P450. L'administration concomitante de 240 mL de jus de pamplemousse et d'une dose unique de 10 mg d'amlodipine par voie orale à 20 volontaires bien portants n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique de l'amlodipine. L'étude n'a toutefois pas permis d'évaluer l'effet du polymorphisme génétique de la CYP3A4, principale enzyme responsable de la biotransformation de l'amlodipine. Par conséquent, la prise concomitante d'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est pas recommandée, puisque cela peut entraîner une hausse de la biodisponibilité du médicament chez certains patients et ainsi augmenter ses effets hypotenseurs (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique)**. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.

Interactions médicament-herbe médicinale

Le millepertuis est un inducteur de la CYP3A4. L'emploi concomitant d'amlodipine et d'un inducteur de la CYP3A4 pourrait entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'amlodipine et ainsi diminuer ses effets hypotenseurs. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'amlodipine en concomitance avec un inducteur de la CYP3A4; il peut être nécessaire de modifier la posologie pour maintenir l'efficacité du médicament. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie doit être réglée en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au traitement.

Posologie recommandée et réglage posologique

Pour l'hypertension et l'angine de poitrine, la dose initiale recommandée de ACH-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) est de 5 mg, une fois par jour. Au besoin, on peut augmenter la dose après 1 ou 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 10 mg, 1 fois par jour.

Administration chez les patients âgés et dans les cas de dysfonction rénale : La dose initiale recommandée chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux qui souffrent d'une dysfonction rénale est de 5 mg, une fois par jour. Au besoin, on peut augmenter progressivement la dose tout en surveillant de près l'état du malade (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Administration dans les cas de dysfonction hépatique : On n'a pas établi la posologie du médicament chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique. Quand on administre **ACH-Amlodipine** à ces patients, on doit régler soigneusement la posologie en augmentant graduellement la dose en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au traitement. On devrait songer à la possibilité d'amorcer le traitement avec une dose de 2,5 mg, 1 fois par jour (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Administration chez les enfants (de 6 à 17 ans) : La posologie antihypertensive efficace du médicament administré par voie orale chez les patients de 6 à 17 ans est de 2,5 à 5 mg, une fois par jour. Les doses quotidiennes supérieures à 5 mg n'ont fait l'objet d'aucune étude. Il convient de choisir la posologie en fonction des besoins médicaux du patient (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

SURDOSAGE

Symptômes : Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive entraînant une hypotension marquée, qui peut se prolonger, et parfois, une tachycardie réflexe. Chez l'humain, les cas de surdosage par ACH-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) sont rares. Le lavage gastrique peut parfois être utile. Chez des volontaires sains, l'administration de charbon dans les 2 heures suivant la prise de 10 mg d'amlodipine a ralenti la vitesse d'absorption de cette dernière. Un patient qui avait absorbé 70 mg d'amlodipine et une benzodiazépine est tombé en état de choc, lequel s'est montré réfractaire au traitement. Le patient est alors décédé. Chez un enfant de 19 mois qui avait absorbé 30 mg d'amlodipine (environ 2 mg/kg), on n'a observé aucun signe d'hypotension, sauf de la tachycardie (180 battements/min). On lui a administré du sirop d'ipéca 3 heures et demie après l'ingestion et on l'a gardé en observation (jusqu'au lendemain); on n'a noté aucune séquelle.

Traitement :

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Une hypotension d'importance clinique due à un surdosage nécessite un traitement d'appoint du système cardiovasculaire incluant des périodes fréquentes de surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire, l'élévation des membres et la surveillance du volume circulant et de la diurèse. Un vasoconstricteur (comme la norépinéphrine) peut être utile pour rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, à la condition qu'il n'y ait aucune contre-indication. Étant donné que les **ACH-Amlodipine** se lient en grande partie aux protéines, il est peu probable que l'hémodialyse soit d'une grande utilité. L'administration de gluconate de calcium par la voie intraveineuse peut contribuer à corriger les effets du blocage des canaux calciques. Il y a prolongation de la clairance de l'amlodipine chez les patients âgés et chez ceux dont la fonction hépatique est altérée. Étant donné que l'absorption de l'amlodipine se fait lentement, le lavage d'estomac peut parfois être utile.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le bésylate d'amlodipine est un inhibiteur de l'entrée des ions calcium dans la cellule (antagoniste du calcium ou inhibiteur calcique). L'amlodipine est un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines.

On croit que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est relié à leur action spécifique sur la cellule qui consiste à inhiber de façon sélective le passage transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse vasculaire et dans le muscle cardiaque. Or, la contractilité de ces tissus dépend de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules musculaires, par la voie de canaux

ioniques spécifiques. L'amlodipine inhibe de façon sélective le passage des ions calcium à travers la membrane cellulaire, plus particulièrement celle du muscle lisse vasculaire plutôt que celle du muscle cardiaque. L'amlodipine n'altère pas la concentration plasmatique du calcium. À pH physiologique, l'amlodipine est un composé ionisé; son interaction cinétique avec les récepteurs des canaux calciques se caractérise par sa fixation graduelle aux récepteurs suivie de sa dissociation de ces derniers. Les données expérimentales nous permettent de croire que l'amlodipine se fixe à la fois aux récepteurs spécifiques des dihydropyridines et aux autres récepteurs.

A. Hypertension : L'amlodipine abaisse la tension artérielle en entraînant une vasodilatation artérielle périphérique et en réduisant la résistance vasculaire.

B. Angine de poitrine : On n'a pas entièrement élucidé le mode d'action de l'amlodipine pour soulager l'angine de poitrine. L'amlodipine est un vasodilatateur des artères et des artérioles périphériques. Elle abaisse donc la résistance vasculaire totale, réduisant ainsi le travail du cœur (postcharge). On croit que cette réduction de la postcharge atténue l'ischémie et soulage l'angine d'effort en diminuant les besoins en oxygène du myocarde ainsi que sa consommation d'oxygène.

Pharmacodynamie

Hémodynamique : Après l'administration des doses recommandées chez l'hypertendu, l'amlodipine produit une vasodilatation qui entraîne une baisse de la tension artérielle en décubitus et en station debout. Cette baisse de la tension artérielle ne s'associe pas à une altération importante de la fréquence cardiaque ni de la concentration plasmatique des catécholamines lors d'un traitement prolongé. L'administration prolongée d'une dose quotidienne unique par la voie orale (5 à 10 mg/jour) permet d'obtenir un effet antihypertenseur efficace durant l'intervalle posologique de 24 heures, avec un écart minime entre les pics et les creux de la concentration plasmatique. Étant donné que l'amlodipine entraîne une vasodilatation graduelle, on a rarement rapporté des cas d'hypotension aiguë avec son administration orale. Chez les sujets normotendus souffrant d'angine de poitrine, l'amlodipine ne s'est associée à aucune baisse d'importance clinique de la tension artérielle ni à aucune altération de la fréquence cardiaque.

Chez l'humain, on n'a pas observé d'effet inotrope négatif après l'administration d'amlodipine aux doses recommandées; mais cet effet a été observé chez l'animal de laboratoire. L'évaluation hémodynamique de la fonction cardiaque au repos et à l'effort (ou après une stimulation) chez des angineux dont la fonction ventriculaire était normale a démontré une légère hausse de l'indice cardiaque sans effet marqué sur l'indice dP/dt ni sur la pression ou le volume télédiastolique du ventricule gauche.

Chez des hypertendus ayant une fonction rénale normale, l'administration de doses thérapeutiques d'amlodipine a entraîné une baisse de la résistance vasculaire rénale et une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal efficace sans altérer la fraction de filtration.

Effets électrophysiologiques : L'amlodipine n'altère pas le fonctionnement du nœud sinusal ni la conduction auriculoventriculaire chez l'animal sain ni chez l'humain. Chez les patients atteints d'angine chronique stable, l'administration intraveineuse de 10 mg d'amlodipine suivie d'une autre dose de 10 mg après un intervalle de 30 minutes a entraîné une vasodilatation périphérique et une baisse de la postcharge, sans altérer de façon marquée la conduction dans les intervalles AH et HV ni la période réfractaire du nœud sinusal après chaque stimulation. On a obtenu des résultats

semblables chez des patients qui recevaient de l'amlodipine et des bêtabloquants. Dans les études cliniques où l'on a administré l'amlodipine en association avec des bêtabloquants à des patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine, on n'a observé aucun effet indésirable sur les paramètres électrocardiographiques. Dans les essais cliniques menés chez des angineux, l'administration d'amlodipine en monothérapie n'a pas altéré les intervalles électrocardiographiques.

Effets sur l'hypertension :

Enfants

Deux cent soixante-huit (268) patients hypertendus de 6 à 17 ans ont été répartis de manière aléatoire une première fois pour recevoir le bésylate d'amlodipine à 2,5 ou à 5 mg par jour pendant 4 semaines, puis ont été répartis de manière aléatoire une seconde fois pour recevoir la même dose ou un placebo pendant 4 autres semaines. Après 8 semaines, les patients qui recevaient la dose de 5 mg présentaient une tension artérielle inférieure à celle des patients qui avaient reçu un placebo durant les 4 dernières semaines. Il est difficile d'interpréter l'ampleur de l'effet thérapeutique, mais la baisse de la tension artérielle systolique était probablement inférieure à 5 mmHg chez les sujets qui prenaient la dose de 5 mg. Les effets indésirables observés ont été les mêmes que chez l'adulte.

Aucune étude de plus de 8 semaines n'a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de bésylate d'amlodipine chez l'enfant. En outre, les effets à long terme de l'amlodipine sur la croissance et le développement, la croissance du myocarde et les muscles lisses vasculaires n'ont pas été étudiés.

Pharmacocinétique

Absorption : L'amlodipine subit une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP 3A4. Après l'administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine, l'absorption se fait graduellement; la concentration plasmatique maximale est atteinte en 6 à 12 heures. On a estimé que la biodisponibilité absolue du médicament se situerait entre 64 et 90 %. Elle n'est pas altérée par les aliments.

Biotransformation : L'amlodipine est en grande partie transformée en métabolites inactifs (90 % environ) dans le foie, par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450; 10 % de la molécule-mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans l'urine. Des études ex vivo ont révélé qu'environ 93 % du médicament circulant se lie aux protéines plasmatiques chez l'hypertendu.

Excrétion : L'élimination plasmatique se déroule en 2 phases; la demi-vie d'élimination terminale se situe entre 35 et 50 heures. La concentration plasmatique de l'amlodipine atteint l'état d'équilibre après 7 à 8 jours de traitement quotidien.

Populations particulières et états pathologiques

Après l'administration par voie orale de 10 mg d'amlodipine à 20 volontaires sains de sexe masculin, la moyenne géométrique de la C_{max} de l'amlodipine s'est chiffrée à 6,2 ng/mL quand le médicament a été pris avec du jus de pamplemousse et à 5,8 ng/mL quand il a été pris avec de l'eau. Le T_{max} moyen de l'amlodipine a été de 7,6 heures avec du jus de pamplemousse et de 7,9 heures avec de l'eau. La moyenne géométrique de l'$ASC_{0-\infty}$ s'est chiffrée à 315 ng·h/mL avec le jus de pamplemousse et à 293 ng·h/mL avec l'eau. La moyenne géométrique de la biodisponibilité de l'amlodipine a été de 85 % quand on l'a administrée avec du jus de pamplemousse et de 81 % quand

on l'a administrée avec de l'eau.

Enfants : On a mené deux études pour évaluer l'emploi de bésylate d'amlodipine chez les enfants.

Dans la première (étude de pharmacocinétique), 62 patients hypertendus de plus de 6 ans ont reçu des doses de bésylate d'amlodipine allant de 1,25 à 20 mg. La clairance et le volume de distribution ajustés selon le poids étaient semblables à ceux observés chez les adultes (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). La constante d'absorption (K_a) moyenne chez l'enfant ($0{,}85\ h^{-1}$) est supérieure dans une proportion d'environ 50 % à celle chez l'adulte en bonne santé ($0{,}55\ h^{-1}$, min.-max. : 0,28-1,09 h^{-1}).

Influence du sexe : Dans le cadre d'une seconde étude (étude clinique), on a observé des réductions plus importantes de la tension artérielle systolique et de la tension artérielle diastolique chez les filles que chez les garçons. Les variations moyennes de la tension artérielle systolique entre le début et la fin de l'étude étaient les suivantes : amlodipine à 2,5 mg : garçons, −6,9 mmHg (n = 51); filles, −8,9 mmHg (n = 32); amlodipine à 5,0 mg : garçons, −6,6 mmHg (n = 63); filles, −14,0 mmHg (n = 23); placebo : garçons, −2,5 mmHg (n = 54), filles, −3,8 mmHg (n = 33).

Insuffisance rénale : Une atteinte rénale n'altère pas de façon marquée la pharmacocinétique de l'amlodipine. Chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, la concentration plasmatique était plus élevée que celle des sujets sains. Chez tous les patients, le degré d'accumulation et la demi-vie d'élimination moyenne se sont révélés semblables à ce que l'on a observé à l'issue d'autres études sur la pharmacocinétique de l'amlodipine chez des sujets sains.

Personnes âgées : Chez des hypertendus âgés (69 ans en moyenne), on a observé une baisse de l'élimination plasmatique de l'amlodipine comparativement à ce que l'on a observé chez des volontaires plus jeunes (36 ans en moyenne) avec pour résultat, une hausse d'environ 60 % de l'aire sous la courbe (ASC).

Insuffisance hépatique : Après l'administration orale d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine à des patients atteints d'une insuffisance chronique, légère ou modérée, de la fonction hépatique, on a observé une hausse de 40 % environ de l'aire sous la courbe (ASC) de l'amlodipine, comparativement à des volontaires sains. Cette hausse s'explique probablement par une baisse du coefficient d'élimination de l'amlodipine, étant donné que la demi-vie d'élimination du médicament est passée de 34 heures chez de jeunes sujets sains à 56 heures chez des patients âgés atteints d'insuffisance hépatique.

Administration dans les cas d'atteinte ou d'insuffisance hépatique graves : Étant donné que bésylate d'amlodipine est fortement métabolisé par le foie et que sa demi-vie d'élimination plasmatique (t½) est de 56 heures chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique, on doit l'administrer avec prudence et à des doses réduites en présence d'un dysfonctionnement hépatique grave (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique**). Un réglage graduel de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les comprimés à l'abri de la lumière et à une température se situant entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les ACH-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) sont disponible comme ci-suit :

Comprimés oraux

2.5 mg : blanc à blanc cassé, en forme de diamant, à plat, à des bords chanfreinés, des comprimés non revêtus avec "A" gravés d'un côté et rien de l'autre côté.

5 mg: blanc à blanc cassé, comprimés allongés en forme octogonale, à plat, à des bords chanfreinés, des comprimés non revêtus avec "A" et "5" gravés de chaque côté de la ligne de rupture d'un côté et rien de l'autre côté.

10 mg: blanc à blanc cassé, comprimés allongés en forme octogonale, à plat, à bords chanfreinés et non revêtus avec "A10" gravés d'un côté et rien de l'autre côté.

Composition:

Les ACH-Amlodipine sont disponible en 3 forces, à 2,5, 5 et 10 mg. Chaque comprimé contient un besylate d'amlodipine équivalent à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg d'amlodipine par comprimé.

Les ingrédients inactifs suivants sont communs à toutes les forces de la tablette: stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et citrate trisodique.

Conditionnement

Disponible en:

2,5 mg - HDPE Bouteilles de 100 comprimés

5 mg - HDPE Bouteilles de 100 et 250 comprimés

10 mg - HDPE Bouteilles de 100 et 250 comprimés

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

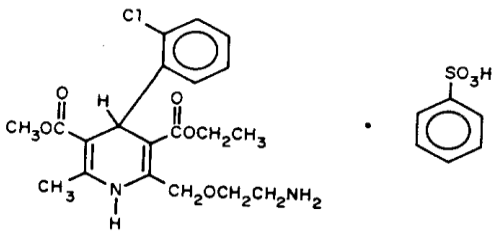
Dénomination commune : bésylate d'amlodipine

Nom chimique : benzosulfonate de 3-éthyl-5-méthyl-2-(2- aminoéthoxyméthyl)-4-(2-chlorophényl)-1,4- dihydro-6-méthyl-3,5-pyridinedicarboxylate

Formule moléculaire: $C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_6O_3S$

Masse moléculaire : 567,1 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le bésylate d'amlodipine est une poudre cristalline blanche, légèrement soluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol.

Point de fusion (et de décomposition) : 203 ^{o}C

pKa : 9,02 à 23,5 ^{o}C.

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à dose-unique avec les ACH-Amlodipine 10mg (Accord Healthcare Inc.) et les comprimés 10 mg Norvasc® (Pfizer Canada Inc.), a été menée chez 18 sujets adultes sains (hommes) à jeun. Voir le sommaire des données de biodisponibilité ci-dessous :

Amlodipine (1 x10 mg) À partir de données mesurées **Non-corrigée pour teneur** Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre**	Test*	Référence†	Rapport des moyennes Géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
AUC_{0-72} (ng*h/mL)	264.327, 270.167(21.0%)	267.701, 270.816 (24.1%)	100.6	96.51 - 104.90
C_{max} (ng/mL)	6.856, 7.026 (22.0%)	6.756, 6.971 (23.1%)	101.5	96.47 - 106.74
T_{max}§ (h)	7.500 (5.000 -10.000)	7.000 (5.000 -12.000)		

* ACH-Amlodipine 10 mg (Accord Healthcare Inc.)

† Norvasc™ - Comprimés de 10 mg (Pfizer Canada Inc., Canada) ont été achetés au Canada

§ Exprimé sous forme de moyenne (range) seulement

** À cause du design de l'étude, les paramètres AUC_I et $T_{1/2}$ n'ont pas été déterminés.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

CHEZ L'ANIMAL

a. Études in vitro sur le mode d'action

Sur une aorte de rat, l'amlodipine a inhibé les contractions déclenchées par la dépolarisation sous l'effet des courants calciques et potassiques. Son effet inhibiteur a été graduel. La puissance d'action de l'amlodipine s'est révélée 10 fois plus forte pour inhiber la stimulation produite par les mouvements du Ca^{2+} que la stimulation par ceux du K^{+}. Les études effectuées sur l'aorte de rat et sur l'artère coronaire de chien indiquent que l'amlodipine exerce un effet antagoniste de compétition. Les expériences par fixation d'un radioligand avaient pour but de caractériser les interactions entre l'amlodipine et les récepteurs des canaux calciques dans le cerveau de bovins et dans les membranes cardiaques de chiens et de rats. Elles ont démontré que l'amlodipine a une grande affinité pour les récepteurs spécifiques des dihydropyridines (DHP) et qu'elle accapare ces récepteurs de façon compétitive.

Lors des expériences effectuées sur l'animal de laboratoire et sur des coronaires humaines in vitro, l'amlodipine s'est révélée capable de bloquer la constriction des artères coronaires et des artérioles en réponse au calcium, au potassium, à l'adrénaline, à la sérotonine et à un analogue de la thromboxane A_2.

On a fait des expériences électrophysiologiques sur des muscles papillaires provenant de cœurs de cobaye qui ont confirmé que l'amlodipine est un antagoniste très sélectif qui bloque les canaux calciques lents activés par les variations du potentiel d'action, dont l'effet ne dépend pas de la durée du traitement et qui n'affecte pas les canaux sodiques rapides.

Sur des cœurs de cobaye isolés et irrigués selon la technique de Langendorff, l'amlodipine a exercé un effet inotrope négatif; la concentration de médicament nécessaire pour inhiber 50 % de la contraction cardiaque étant 10 fois supérieure environ (20,2 nM) à celle nécessaire pour inhiber 50 % de la contraction du muscle vasculaire (1,9 nM). Sur la même préparation, le médicament n'a montré qu'un léger effet chronotrope négatif (20 % environ) à la concentration de 50 nM, soit environ le double de la concentration nécessaire pour inhiber 50 % de la contraction cardiaque. Sur des cœurs de rat irrigués selon la méthode de Langendorff, la concentration inhibant 50 % de la contraction cardiaque était 300 fois supérieure à celle inhibant la contraction de l'artère coronaire.

b. Action cardiovasculaire in vivo

Chez le chien anesthésié, l'amlodipine (25 - 1600 µg/kg par voie i.v.) a exercé un puissant effet vasodilatateur sur les coronaires et les vaisseaux périphériques; les DE_{50} pour abaisser les résistances coronarienne et vasculaire périphérique ont été de 103 et de 212 µg/kg respectivement. La baisse des résistances vasculaires s'est associée à une hausse parallèle du débit cardiaque, du flux coronarien, de la fréquence cardiaque et de la contractilité du myocarde. Le début d'action de l'amlodipine est lent; son effet sur la tension artérielle est minime et sa durée d'action est prolongée. À fortes doses seulement, c'est-à-dire à des doses supérieures à celles qui produisent une vasodilatation maximale, l'amlodipine a exercé un effet inotrope négatif léger et transitoire. Le médicament n'a pas eu d'effet indésirable sur la conduction auriculo-ventriculaire d'après l'intervalle PR.

L'administration orale d'amlodipine (0,5 à 2 mg/kg) à des chiens conscients a entraîné une baisse (max. de 78 %) de la résistance vasculaire proportionnelle à la dose, ainsi qu'une hausse réflexe de la fréquence et du débit cardiaques et de la contractilité du myocarde. L'effet maximal a été atteint beaucoup plus tard (3 à 5 h) qu'après l'administration parentérale (5 à 30 min), ce qui pourrait expliquer la faible baisse de la tension artérielle (variation maximale de 25 %) obtenue après l'administration orale.

c. Efficacité antihypertensive in vivo

Après administration orale, l'amlodipine a entraîné une baisse proportionnelle à la dose de la tension artérielle chez des rats naturellement hypertendus (RNH). Cet effet antihypertenseur s'est exercé durant au moins 6 h après chacune des 3 doses administrées (1, 3 et 10 mg/kg). Chez de jeunes RNH, le taux d'apparition de l'hypertension a diminué de 60 % après une période de 12 semaines au cours de laquelle on a administré de l'amlodipine dans les aliments à la dose de 8 mg/kg/jour. Chez des RNH matures ayant reçu de l'amlodipine durant 8 semaines, un effet antihypertenseur marqué s'est manifesté dès le 2^{e} jour, pour devenir maximal le 5^{e} jour. Cet effet s'est maintenu tout au long du traitement sans modifier la fréquence cardiaque. En outre, les animaux traités ont révélé une baisse légère mais statistiquement significative du poids ventriculaire et une élévation marquée de l'activité rénine plasmatique.

Chez des chiens conscients atteints d'hypertension d'origine rénale, l'administration orale de doses uniques d'amlodipine (0,25, 0,5 et 1 mg/kg) a entraîné une baisse de la tension artérielle proportionnelle à la dose dont l'effet a été maximal 5 h après l'administration. Ces effets se sont associés à une hausse de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose.

Chez des chiens conscients, atteints d'hypertension d'origine rénale, dont la tension artérielle a été enregistrée de façon continue durant 24 h, on a confirmé que l'amlodipine est dotée d'un début d'action lent et d'un effet antihypertenseur de longue durée.

Chez des chiens conscients atteints d'hypertension d'origine rénale, l'administration orale d'amlodipine (0,025, 0,05 et 0,25 mg/kg/jour) durant 10 à 14 jours a entraîné une baisse progressive de la tension artérielle mesurée tous les jours au repos avant d'administrer le médicament. Elle s'est stabilisée après 4 à 5 jours. Les chiffres tensionnels minimaux atteints chaque jour ont été équivalents et on n'a pas observé de tolérance. L'effet sur la fréquence cardiaque n'a pas été constant.

d. Pharmacologie générale

Chez des rats normotendus (hyperhydratés) ainsi que chez des rats naturellement hypertendus (RNH), l'amlodipine a entraîné une hausse de la diurèse et de la natriurie. On a également observé un effet diurétique chez des chiens conscients ou sous anesthésie, hyperhydratés (soluté salé), après l'administration de faibles doses intraveineuses d'amlodipine (moins de 0,4 mg/kg); la hausse de la kaliurie n'a pas été importante. De même, chez le rat conscient, l'amlodipine a entraîné une baisse proportionnelle à la dose de la sécrétion basale d'acide gastrique et une baisse légère mais significative de la motilité gastro-intestinale. Les expériences menées chez des chiens anesthésiés ont révélé que la phényléphrine était un antidote efficace de l'effet hypotenseur d'une dose supérieure à la dose maximale d'amlodipine.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

Amlodipine (sous forme de maléate sauf s'il est spécifié autrement)

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADM.	DL_{50}	e des doses létales (en mg/kg)	
			base/mg/kg	Aucun mort	Tous morts
Souris	M	p.o.	ind.	10	40
	F	p.o.	ind.	10	40
	M	i.v.	ind.	2,5	10
	F	i.v.	ind.	2,5	10
Rats	M	p.o.	150	2/10 (100)	400
	F	p.o.	140	2/10 (100)	250
	M	i.v.	ind.	1	10
	F	i.v.	ind.	1	10
Rats*	M	p.o.	393**		
	F	p.o.	686**		

* Rats Sprague Dawley du Shizouka Lab Animal Centre, Hamamatsu, Japon

** Sel de bésylate

\+ Chiens d'Interfauna, France

++ Chiens du Japon

ind. indéterminée : Les résultats n'ont pas permis de calculer la DL_{50}. Par conséquent, on indique la gamme des doses létales.

Dans les études par voie orale, les principaux signes cliniques étaient la somnolence, une baisse des mouvements spontanés, et chez le rat, du ptyalisme, de la dyspnée, du ptosis, du larmoiement, un blêmissement, de la cyanose, un pelage rude, un gonflement abdominal et éventuellement le coma. Après l'injection intraveineuse, les animaux sont morts rapidement après n'avoir manifesté que de la somnolence, de la tachypnée ou un ptosis.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N^bre d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS

Dose maximale tolérée (unique)

Chien	orale (gavage)	4 8 16	2 M	dose unique	À toutes les doses : une vasodilatation et une hausse du taux plasmatique d'aldostérone. À 4 mg/kg : une tachycardie compensatrice À 8 mg/kg : chez 1 chien sur 2, vomissements, sédation, troubles respiratoires et diarrhée 48 h après la prise. Rétablissement après 5 j. Tachycardie compensatrice. À 16 mg/kg : agonie et hyperthermie en moins de 24 h; hypotension corrigée en 2 à 6 j.; hausse passagère de la fréquence cardiaque. Examen histologique : congestion, œdème et hémorragie de la paroi auriculaire droite chez les 2 chiens à 16 mg/kg. L'hémorragie correspond aux lésions auriculaires droites observées dans les études à long terme sur l'amlodipine et d'autres vasodilatateurs (voir la toxicité à long terme). À chaque dose, 1 chien sur 2 a présenté une fibrose du ventricule gauche dans la zone sous-endocardique et dans le muscle papillaire postérieur. La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.
Chien (étude japonaise)	orale	3,5 7	1 M 1 F	dose unique	Mortalité : 1 chien mâle à 7 mg/kg. Baisse des mouvements spontanés et rougeur de la conjonctive palpébrale et de la cavité buccale. À 7 mg/kg : 1 femelle a eu des vomissements, 1 mâle a fait de l'hypothermie et est resté en décubitus. Hématologie-chimisme sanguin : Hausse de la numération leucocytaire et de l'azote uréique à 10 et à 5 mg/kg (mâles). La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	Nbre d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS

Toxicité à moyen et à long terme

Souris	orale - aliments	0 2,5 5 10	10 M 10 F	2 mois	À 10 mg/kg/jour: les souris sont mortes la 2e sem. de l'étude. À 5 mg/kg/jour (mâles et femelles) et à 2,5 mg/kg/jour (mâles) : hausse de la consommation d'eau. À 5 mg/kg/jour - pathologie : hausse du poids du cœur et du foie associée au médicament.
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	0 4 16 32 64	12 M 12 F	1 mois	À 64 mg/kg/jour : tous les rats sont morts en moins de 9 jours. À 32 mg/kg/jour : 12 rats sur 24 sont morts; baisse de l'alimentation, inhibition de la croissance, ptosis, diminution des mouvements spontanés. À 16 et à 32 mg/kg/jour : l'ensemble des effets sur le poids cardiaque, la hausse de la diurèse, l'équilibre des électrolytes et les surrénales a été similaire à celui observé après l'étude de 6 mois ci-dessous. On a noté aussi une hausse de l'azote uréique sanguin à 16 mg/kg/jour chez les mâles et à 32 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles.
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	0 2 7 21	16 M 16 F	3 mois suivis d'une période de retrait de 1 mois	À 21 mg/kg/jour : ptyalisme, inhibition de la croissance, hausse de l'azote uréique sanguin, hausse de la diurèse, effet sur l'équilibre électrolytique et sur les surrénales semblable à celui observé dans l'étude de 6 mois ci-dessous. Post mortem, on a noté aussi une dilatation de l'intestin grêle sans lésions morphologiques. À 7 mg/kg/jour : altération de l'excrétion urinaire des électrolytes. Aucun effet relié au médicament à la fin de la période de retrait de 1 mois.
Rat	orale (gavage)	0 2,5 5 10	20 M 20 F	6 mois	À toutes les doses : effets rénaux: hausse de la diurèse et/ou de l'excrétion de Na-K-Cl, baisse de la concentration plasmatique de Na-K et/ou de Ca-Cl et hausse de l'urée; post mortem : hausse du poids du cœur. À 10 mg/kg/jour : effets rénaux: hausse du poids des reins. Histopathologie : épaississement de la zone glomérulée à 5 et à 10 mg/kg/jour.

Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	1,4 7 18	30 M 30 F	12 mois (après 6 mois, 5 animaux sacrifiés par sexe et par groupe)	Mortalité : 3 rats (2 mâles et 1 femelle) à 18 mg/kg/jour. À 18 mg/kg/jour : ptyalisme, inhibition de la croissance; effets rénaux: hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes et baisse du taux sérique des électrolytes; hausse de l'azote uréique sanguin. À 7 mg/kg/jour : inhibition de la croissance (mâles); effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes. *Post mortem* : hausse du poids des surrénales (à 18 mg/kg), hausse du poids relatif du cœur (18 et 7 mg/kg), dilatation de l'intestin grêle sans altération morphologique (18 mg/kg). Histopathologie - observation principale : hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales (18 et 7 mg/kg).
Chien	orale (gavage)	0,5 à 4	2 M 2 F	étude supplémen-taire de 10 jours avec hausse graduelle de la dose (0,5 mg/kg /jour)	À 4 mg/kg : mort de tous les chiens (4/4) précédée chez 3 chiens d'une baisse de la tension artérielle systolique, de bradycardie, de troubles du rythme et de la conduction. Les signes comprenaient le blêmissement, l'hypothermie et la prostration. Histopathologie : foyers de nécrose myocytaire et vacuolisation sarcosplasmique dans le ventricule gauche, les muscles papillaires et les oreillettes; congestion et/ou œdème de plusieurs organes (soit la paroi du tube digestif et de la vésicule biliaire et des tissus environnants et du tissu conjonctif entourant les 2 reins.)
Chien	orale	0 0,25 0,5 1	3 M 3 F	6 mois	À toutes les doses : hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (non proportionnelle à la dose); baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque. À 1 mg/kg/jour - pathologie : hausse du poids relatif du cœur chez 4 chiens sur 6; on a noté une lésion inflammatoire de la paroi de l'oreillette droite que l'on a attribuée aux fortes variations hémodynamiques.
Chien	orale	0 0,125 0,25 0,5	4 M 4 F	12 mois	À 0,5 mg/kg/jour : baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque; hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (femelles) À 0,5 mg/kg/jour - pathologie : lésions inflammatoires de la paroi de l'oreillette droite chez 1 chien sur 8, comme dans l'étude de 6 mois ci-dessus et hyperplasie gingivale diffuse.

Effet mutagène

Étude	Espèce ou cellule	Dose	Voie d'adm.	Observations principales
Épreuve de Ames (modifiée) analyse quantitative sur gélose (AQG) et activation métabolique (AM) à l'aide de microsomes hépatiques	*Salmonella typhimurium*, souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100	10 - 0,02 mg/boîte de Pétri (AQG) 0,2 - 0,0005 mg/boîte de Pétri (AM)	in vitro	Aucun signe de mutations fréquentes.
Tests cytogénétiques in vivo	moelle osseuse de souris	dose unique de 20 mg/kg 10 mg/kg/jour durant 5 jours	in vivo p.o. s.c.	Aucun signe de cassure chromo-somique ni d'effet mutagène.
Tests cytogénétiques in vitro avec ou sans activation métabolique [enzymes microsomiques de foie de rat S-9)]	lymphocytes humains	Sans activation : 0,01 à 1000 µg/mL de milieu de culture Avec activation : 1,0 à 25 µg/mL de milieu de culture	in vitro	Sans activation : aucun signe de cassure chromosomique aux doses ≤ 1 µg/mL. Aux doses > 1 µg/mL, le produit a provoqué une inhibition mitotique. Activation : on n'a observé aucune activité clastique due au médicament aux doses ≤ 10 µg/mL. Aux doses plus élevées, il y a eu inhibition mitotique.
Analyse quantitative sur gélose (AQG) de l'urine de souris	*Salmonella typhimurium* Souches : TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100.	0, 1, 10 et 20 mg/kg	in vivo p.o.	Aucun cas d'excrétion d'un mutant.
Épreuve de mutation génétique L 5178Y/TK +/- avec ou sans fragment	cellules lymphoma-teuses de souris	1,2 - 38 µg/mL	in vitro	Aucun signe d'effet mutagène génétique.

Cancérogenèse

Après avoir ajouté de l'amlodipine dans les aliments d'un groupe de rats à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 24 mois, on n'a rapporté aucun effet cancérogène. On a également administré à des souris des doses d'amlodipine allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour dans les aliments sans déceler aucun signe de cancérogenèse.

Reproduction et tératologie

Espèces	Voie d'adm.	Dose base/mg/kg/jour	Nbre d'animaux par dose	Durée du traitement	Observations
Fertilité					
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 1,4 7 18	24 M + 24 F	mâles: 71 jours avant l'accouplement et durant celui-ci; femelles: 14 jours avant l'accouplement, durant celui-ci et jusqu'à 7 jours de gestation.	À 18 mg/kg : altération du gain de poids(femelles). Le médicament n'a eu aucun effet sur la copulation ni sur le taux de gravidité, ni aucun effet embryotoxique ou tératogène.
Tératologie					
Rat (Charles River CD/SD)	orale (gavage)	0 2 5 10	20 F	du 6e au 15e jour après l'insémination; on a pratiqué une hystérectomie après 20 jours de gestation.	On n'a observé aucun effet.
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 3 7 18	34 F	du 7e au 17e jour après l'insémination; les 2/3 des femelles ont été sacrifiées après 21 jours de gestation; on a aussi observé la descendance F1.	Les femelles gravides mises à part, on n'a observé aucun effet. À 18 mg/kg : réduction de l'alimentation et du gain de poids.
Lapin (blanc japonais) étude japonaise	orale	0 3 7 18	18 ou 19 F	du 6e au 18e jour de gestation.	À 18 et 7 mg/kg : baisse du gain de poids maternel (18 mg/kg) et de l'alimentation (18 et 7 mg/kg). Aucun signe d'effet toxique sur les fœtus ni d'effet tératogène du médicament.
Effet périnatal					
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 1,4 2,8 7	25 F	du 17e jour de gestation jusqu'à 21 jours *post-partum*.	Comme celles de l'étude combinée sur la fertilité et l'effet périnatal ci-dessus; à la dose élevée (7 mg/kg/jour), on a observé des effets indésirables sur la parturition et sur le nombre de rejetons vivants à la naissance et 4 jours plus tard.

Toxicologie de la reproduction

Dans les études de reproduction menées sur des rats et des souris, la date de la mise bas a été retardée, la durée du travail a été prolongée et le taux de survie des rejetons a diminué à la suite de l'administration de doses environ 8 fois plus élevées que la dose maximale recommandée pour l'humain.

Altération de la fertilité

Aucun effet n'a été noté sur la fertilité de rats ayant reçu du maléate d'amlodipine par voie orale (pendant 64 jours avant l'accouplement pour les mâles et 14 jours pour les femelles) à des doses

≤ 10 mg/kg par jour (ce qui représente environ 8 fois la dose maximale recommandée de 10 mg par jour pour l'humain, calculée en mg/m^2, pour une personne de 50 kg). Dans une autre étude menée sur des rats, des mâles ont reçu du bésylate d'amlodipine durant 30 jours à une dose comparable en mg/kg à celle administrée aux humains. Une diminution des taux plasmatiques d'hormone folliculostimulante et de testostérone a été observée, de même qu'une réduction de la densité du sperme ainsi que du nombre de spermatides et de cellules de Sertoli matures.

RÉFÉRENCES

1. ABERNETHY, D.R., J. GUTKOWSKA et M.D. LAMBERT. "Amlodipine in elderly hypertensive patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics", *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988, vol.12 (suppl. 7), p. S67-S71.

2. BERNINK, P.J.L.M., P. DE WEERD, F.J. TEN CATE, W.J. REMME, J. BARTH, R. ENTHOVEN, F.D.M. HAAGEN, N.J. HOLWERDA, H.C. KLOMPS et coll. "An 8-week double-blind study of amlodipine and diltiazem in patients with stable exertional angina pectoris", *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, vol. 17 (suppl. 1), p. S53-S56.

3. BURRIS, J.F., R.P. AMES, W.B. APPLEGATE, C.V.S. RAM, M.E. DAVIDOV et W.J. MROCZEK. "Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension", *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988, vol. 12 (suppl. 7), p. S98-S102.

4. CAPPUCCIO, F.P., N.D. MARKANDU, G.A. SAGNELLA, D.R.J. SINGER, M.G. BUCKLEY, M.A. MILLER et G.A. MACGREGOR. "Effects of amlodipine on urinary sodium excretion, renin-angiotensin- aldosterone system, atrial natriuretic peptide and blood pressure in essential hypertension", *J Hum Hypertens*, 1991, vol. 5, p. 115-119.

5. FLYNN, J.T. "A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Amlodipine in Children with Hypertension", *J Pediat*, 2004, vol. 145/3, p. 353-359.

6. FRISHMAN, W.H., R. BROBYN, R.D. BROWN, B.F. JOHNSON, R.L. REEVES et D.G. WOMBOLT. "A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension", *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988, vol. 12 (suppl. 7), p. S103–S106.

7. GANDHI, SONJA, et coll. Calcium-Channel Blocker-Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. JAMA 310.23 (2013): 2544-2553

8. GLASSER, S.P., S.G. CHRYSANT, J. GRAVES, B. ROFMAN et D.K. KOEHN. "Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension", *Am J Hypertens*, 1989, vol. 2, p. 154-157.

9. GLASSER, S.P. et T.W. WEST. "Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris", *Am J Cardiol*, 1988, vol. 62, p. 518-522.

10. HOSIE, J., A.D. BREMNER, P.J. FELL, I.G.V. JAMES, P.A. SAUL et S.H. TAYLOR. "Comparison of early side effects with amlodipine and nifedipine retard in hypertension", *Cardiology*, 1992, vol. 80 (suppl. 1), p. 54-59.

11. KLEIN, W., V. MITROVIC, H. NEUSS, M. SCHLEPPER, G. COCCO, G. PRAGER, P. FITSCHA et W. MEISNER. "A 6-week double-blind comparison of amlodipine and placebo in patients with stable exertional angina pectoris receiving concomitant β-blocker therapy", *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991 vol. 17 (suppl. 1), p. S50-S52.

12. LOPEZ, L.M., A.D. THORMAN et J.L. MEHTA. "Effects of amlodipine on blood pressure, heart rate, catecholamines, lipids and responses to adrenergic stimulus", *Am J Cardiol*, 1990, vol. 66, p. 1269-1271.

13. LORIMER, A.R., T. SMEDSRUD, P. WALKER et H.M. TYLER. "Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension", *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988, vol. 12 (suppl. 7), p. S89-S93.

14. LUND-JOHANSEN, P., P. OMVIK, W. WHITE, O. DIGRANES, B. HELLAND, O. JORDAL et T. STRAY. "Long-term haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essential hypertension", *J Hypertens*, 1990, vol. 8, n° 12, p. 1129-1136.

15. MEREDITH, P.A. et H.L. ELLIOTT. “Clinical pharmacokinetics of amlodipine”, *Clin Pharmacokinet*, 1992, vol. 22, n° 1, p. 22-31.

16. MURDOCH, D.et R.C. HEEL. “Amlodipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease”, *Drugs*, 1991, vol. 41, n° 3, p. 478-505.

17. TAYLOR, S.H. “Amlodipine in post-infarction angina”, *Cardiology*, 1992, vol. 80 (suppl. 1), p. 26-30.

18. TAYLOR, S.H., P. LEE, N. JACKSON et G. COCCO. “A double-blind, placebo-controlled, parallel dose- response study of amlodipine in stable exertional angina pectoris”, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, vol. 17 (suppl. 1), p. S46-S49.

19. TOUPANCE, O., S. LAVAUD, E. CANIVET, C. BERNAUD, J.M. HOTTON et J. CHANARD. “Antihypertensive effect of amlodipine and lack of interference with cyclosporine metabolism in renal transplant recipients”, *Hypertension*, vol. 24, n° 3, 1994, p. 297-300.

20. Treatment of Mild Hypertension Research Group. “The treatment of mild hypertension study: a randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies“, *Arch Intern Med*, 1991, vol. 151, p. 1413-1423.

21. VARONNE, J. et les expérimentateurs de l'étude AML-NY-86-002. “The efficacy and safety of amlodipine in the treatment of mild and moderate essential hypertension in general practice”, *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, vol. 17 (suppl. 1), p. S30-S33.

22. VETROVEC, G., S. DAILEY, G.N. KAY, A. EPSTEIN et V. PLUMB. “Hemodynamic and electrophysiologic effects of amlodipine, a new long-acting calcium antagonist: preliminary observations”, *Am Heart J*, 1989, vol. 118, n° 5, 2e partie, p. 1104-1105.

23. Product Monograph for NORVASC® (Upjohn Canada ULC) Date of Revision: May 27, 2020. Control # 236351.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

[Pr]ACH-Amlodipine

Comprimés de bésylate d'amlodipine USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'ACH-Amlodipine pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ACH-Amlodipine. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
L'ACH-Amlodipine vous a été prescrit pour :
- Le traitement de la pression artérielle élevée (hypertension); ou
- le traitement d'un type de douleur thoracique appelée angine.

L'ACH-Amlodipine peut être pris seul ou associé à d'autres médicaments dans la prise en charge de ces affections.

Les effets de ce médicament :
L'ACH-Amlodipine est un bloqueur des canaux calciques.
L'ACH-Amlodipine détend les vaisseaux sanguins, ce qui a pour effet de faciliter le passage du sang et, ce faisant, d'abaisser la pression artérielle.
L'ACH-Amlodipine prévient les douleurs thoraciques en augmentant l'apport de sang et d'oxygène au cœur et en réduisant le travail du cœur.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Ne prenez pas l'ACH-Amlodipine si :
- vous êtes allergique à l'amlodipine (l'ingrédient actif d' ACH-Amlodipine) ou à l'un des ingrédients non médicinaux énumérés à la section « **Les ingrédients non médicinaux importants** » ci-après;
- vous avez déjà fait une réaction allergique à un médicament similaire;
- votre pression est vraiment basse (tension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg);
- vous avez reçu un diagnostic de sténose aortique (rétrécissement de la valvule aortique de votre cœur);
- vous avez reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque instable à la suite d'une crise cardiaque;
- vous souffrez d'un choc, ce qui inclut le choc cardiogénique;
- vous allaitez; vous ne devez pas allaiter si vous prenez l'ACH-Amlodipine.

L'ingrédient médicinal :
Bésylate d'amlodipine

Les ingrédients non médicinaux importants :
Stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et citrate trisodique.

La présentation :
Comprimés de 2,5, de 5 ou de 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer à prendre l'ACH-Amlodipine, vous devez informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si :
- vous avez déjà eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- vous avez une sténose aortique (rétrécissement d'une valve de votre cœur);
- vous avez des problèmes de rein ou de foie;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; l'ACH-Amlodipine ne devrait pas être utilisé durant la grossesse, à moins d'indication contraire du médecin;
- vous avez plus de 65 ans.

À l'occasion, l'ACH-Amlodipine peut entraîner une diminution de la pression artérielle (hypotension). Votre pression artérielle devrait être surveillée de près, surtout si vous avez déjà fait un accident vasculaire cérébral (AVC) ou si vous prenez d'autres médicaments pour abaisser votre pression artérielle.

Si, en plus d'ACH-Amlodipine, vous prenez un médicament de la classe des bêtabloquants (p. ex., acébutolol, aténolol, métoprolol, nadolol), ne cessez pas subitement de prendre le bêtabloquant. Si votre médecin vous conseille d'arrêter la prise du bêtabloquant, il faut alors diminuer graduellement la dose, selon les directives du médecin, avant d'interrompre complètement ce traitement.

L'ACH-Amlodipine ne sont pas recommandés pour les enfants de moins de 6 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, il existe un risque d'interaction entre l'ACH-Amlodipine et d'autres substances médicamenteuses. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par d'autres médecins, ainsi que les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce. Vous devez également leur dire si vous consommez de l'alcool.

Interactions médicament-médicament :
Médicaments susceptibles d'interagir avec l'ACH-Amlodipine :
- Cyclosporine
- Clarithromycine, érythromycine (des antibiotiques)
- Diltiazem
- Antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, itraconazole)
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., ritonavir)
- Bêtabloquants

- Sildénafil
- Statines (médicaments qui abaissent le taux de cholestérol, p. ex., la simvastatine et l'atorvastatine)
- Tacrolimus (médicament contre le rejet d'organe)
- Sirolimus, temsirolimus, évérolimus
- Dantrolène

Interactions médicament-herbe médicinale :
- Millepertuis

Interactions médicament-aliment :
Ne consommez pas de pamplemousse ni de jus de pamplemousse pendant que vous prenez l'ACH-Amlodipine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez l'ACH-Amlodipine exactement selon les directives de votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Vous aurez peut-être plus de facilité à vous rappeler de prendre votre médicament si vous le faites à la même heure tous les jours, par exemple avec votre déjeuner ou votre dîner, ou au moment de vous coucher. N'arrêtez pas de prendre votre médicament sans d'abord en informer votre médecin.

Posologie habituelle :
Pour l'hypertension et les douleurs thoraciques, la dose initiale recommandée d'ACH-Amlodipine est de 5 mg, 1 fois par jour. Au besoin, votre médecin pourra augmenter la dose jusqu'à la dose maximale de 10 mg, 1 fois par jour.

Emploi chez les patients atteints d'une maladie du foie :
La dose initiale est de 2,5 mg, 1 fois par jour, et peut être augmentée graduellement par votre médecin.

Emploi chez les enfants (de 6 à 17 ans) :
La dose recommandée est de 2,5 mg à 5 mg, 1 fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris un trop grand nombre d'ACH-Amlodipine, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

La prise d'une surdose peut entraîner l'apparition de l'un ou l'autre des signes suivants, ou des deux : baisse de la tension artérielle et battements cardiaques rapides.

Dose oubliée :
Si vous avez sauté une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de l'oubli. S'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis la dose oubliée, passez simplement la dose omise et prenez la prochaine dose selon l'horaire habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Voici certains des effets secondaires possibles :
- Maux de tête
- Fatigue, somnolence excessive
- Douleurs à l'estomac, nausées
- Étourdissements

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	**Bouffées de chaleur :** sensation de chaleur au visage	✓		
	Œdème : enflure des jambes ou des chevilles	✓		
Peu fréquent	**Arythmie :** battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		✓	
	Augmentation de la fréquence, de la gravité et de la durée de l'angine de poitrine : sensation d'oppression ou de serrement à la poitrine		✓	
	Crise cardiaque: douleur, sensation de pesanteur et/ou de serrement dans la poitrine, douleur à la mâchoire et/ou au bras, essoufflement			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Trouble du foie : coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
	Réactions allergiques : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler			✓
Peu fréquent	**Tension artérielle basse :** étourdissements, évanouissements et vertiges au moment de se lever d'une position assise ou couchée	✓		
Fréquence inconnue	**Symptômes extrapyramidaux :** raideur musculaire, spasmes, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, hypersalivation, difficulté à bouger librement			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ACH-Amlodipine, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez l'ACH-Amlodipine hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez l'ACH-Amlodipine à la température ambiante (de 15 à 30 °C), à l'abri de la lumière.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées associées à l'utilisation des produits de santé en :

- **Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (**https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html**) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou**
- **Téléphonant sans frais 1-866- 234-2345.**

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'ACH-Amlodipine, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp); ou en téléphonant le promoteur, Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles, Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Dernière révision : le 27 octobre 2020