

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **Dénomination commerciale du médicament**

Amlodipine Comprimés 10mg (Amlostar 10)

### **Composition qualitative et quantitative**

Chaque comprimé non enrobé contient :

Amlodipine Besylate BP

équivalent à Amlodipine 10mg

Excipients q.s.

### **Forme**

Comprimés

### **Propriétés Pharmacologiques**

#### **Caractéristiques pharmacologiques**

#### **Propriétés pharmacodynamiques**

Chez l'Homme, les effets dominants d'Amlodipine sont conséquents de la vasodilatation. Des doses allant jusqu'à 10 mg administrées à des volontaires normotendus dans des études pharmacocinétiques ont été rapportées, révélant uniquement des changements hémodynamiques mineurs. Les doses quotidiennes de 2,5 à 10 mg entraînent des diminutions de la tension artérielle systémique, liées à la dose chez les patients hypertendus lorsque la durée de l'effet dépassait 24 H. Amlodipine réduit la résistance vasculaire périphérique sans provoquer une tachycardie réflexe. Amlodipine est efficace avec un dosage quotidien unique dans le contrôle de l'hypertension avec la chute de la pression systolique et diastolique. En outre, la vasodilatation rénale est également observée avec un traitement à l'Amlodipine, et ces résultats sont visibles avec une nette augmentation dans le débit de filtration glomérulaire. Amlodipine entraîne également une nette augmentation des causes liée à la dose, et également dans la durée d'activité avant le début de l'angine de poitrine chez les patients présentant une maladie de l'artère coronaire symptomatique. Certaines de ces améliorations sont le résultat de besoins en oxygène, d'une réduction du myocarde et d'autres en raison de la vasodilatation directe des artères coronaires et des artérioles. Aucun effet d'Amlodipine n'a été constaté sur le système Rennine-Angiotensine ou sur le système nerveux sympathique. Amlodipine ne modifie pas les concentrations de facteurs natriurétiques auriculaires chez l'Homme.

## Propriétés pharmacocinétiques

La méthode analytique avec une sensibilité suffisante pour l'analyse d'Amlodipine dans les liquides biologiques est la chromatographie gaz-liquide avec la détection à capture d'électron après la dérivation. La limite inférieure de la sensibilité au dosage est de  $0,2 \mu\text{g.l}^{-1}$ .

Amlodipine est lentement et partiellement absorbé, avec 60 à 80% d'une dose orale atteignant la circulation systémique. Contrairement à d'autres antagonistes du calcium, il ne subit pas d'élimination présystémique significative. Les concentrations maximales de plasma sont observées entre 6 à 12h (moyenne 7,6 h) après administration du médicament.

Amlodipine est largement distribué dans tout le corps, avec un volume apparent de distribution de 15 à 25  $\text{l.kg}^{-1}$  (moyenne  $21,41.\text{kg}^{-1}$ ), indiquant une séparation complète du médicament dans les tissus périphériques. Des expériences in vitro indiquent une forte concentration dans les membranes plasmiques cellulaires. Amlodipine est presque entièrement (92 à 98%) lié aux protéines de plasma. Il est impossible de déterminer présentement, les protéines de plasma (albumine, glycoprotéine acide  $\alpha_1$ , lipoprotéines) qui sont les espèces obligatoires prédominantes.

La demi-vie plasmatique varie de 30 à 60 h (en moyenne 35,7 h) et résulte d'une clairance métabolique relativement basse ( $20 \text{ l.h}^{-1}$ ) ainsi que la distribution très étendue d'Amlodipine dans les tissus périphériques. Aucune information n'est disponible concernant la distribution de médicament dans d'autres liquides organiques tels que le lait maternel, le liquide céphalorachidien (LCR), la salive, et le sperme. Amlodipine est parvenu à l'état stable après 7 à 9 jours de traitement quotidien unique. Les niveaux plasmatiques à l'état stable se sont avérés 3,2 fois plus élevés que ceux d'une dose unique (exemple : rapport d'accumulation de 3,2).

Amlodipine est largement métabolisé dans le foie avant d'être excrété avec seulement environ 5% sous forme inchangée dans l'urine. Aucun des 16 métabolites identifiés n'a une activité pharmacologique sensible. L'effet de la maladie hépatique aiguë sur l'arrêt d'Amlodipine n'a pas été étudié ; cependant, la cirrhose hépatique peut diminuer la clairance totale du médicament. Aucun changement à l'arrêt d'Amlodipine ne se produit chez les patients présentant une insuffisance rénale. La clairance totale du médicament est diminuée à la fois chez les patients âgés hypertendus et chez les sujets âgés sains. Des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été comparées entre les patients âgés et les jeunes souffrant d'hypertension, qui ont reçu des doses intraveineuses uniques d'Amlodipine après administration par voie orale de doses allant jusqu'à 10 mg une fois par jour pendant 12 semaines.

Après administration orale à long terme, les patients âgés et les jeunes ont connu des

diminutions comparables dans la tension artérielle moyenne à une concentration plasmatique en médicament donnée. L'effet antihypertenseur d'Amlodipine correspond parfaitement avec la concentration plasmatique, et à une concentration donnée, et est semblable à la fois chez les patients âgés et les jeunes. Aucune interactions médicamenteuses pharmacocinétiques significatives n'ont été rapportées.

### **Métabolisme**

Amlodipine est largement métabolisé dans le foie, avec environ 5% du médicament excrété sous forme inchangée dans les urines. Aucun des métabolites pourtant identifié n'a démontré une activité pharmacologique. L'excrétion des métabolites se fait principalement dans l'urine (62% chez l'Homme), le reste étant éliminé par les voies digestives dans les fèces.

Le mécanisme métabolique principal est l'oxydation de l'anneau dihydropyridine à l'analogue de pyridine. Davantage de métabolisme implique l'oxydation de la chaîne latérale et l'hydrolyse d'une ou des deux chaînes latérales ester regroupant 16 métabolites identifiés chez diverses espèces.

### **Indications Therapeutiques**

#### **Hypertension artérielle**

Amlodipine a été minutieusement testé, dans des essais cliniques de phase III et est efficace en monothérapie pour le traitement de l'hypertension. En outre, il a été associé avec des diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs d'enzyme convertissant l'Angiotensine avec des effets antihypertenseurs additifs. La diminution systolique et diastolique de la tension artérielle sans une modification de la fréquence cardiaque ou de l'activation de l'axe aldostérone Renine Angiotensine.

#### **Angine de poitrine**

Amlodipine a été évalué dans les essais cliniques pour le traitement de l'angine de poitrine chronique stable et est efficace en monothérapie. Il a été associé avec les bloqueurs  $\beta$  et les nitrates à action prolongée, sans effet négatif et avec effet additif anti-angineux.

#### **Angor de Prinzmetal**

Amlodipine s'est révélé efficace dans la réduction de la fréquence des crises angineuses, la

fréquence du sus-décalage du segment ST ou la dépression et l'ampleur des changements du segment ST dans l'ECG Holter pendant l'essai des sujets souffrant d'Angor de Prinzmetal.

Le mécanisme d'action est censé être une vasodilatation artérielle coronaire et, par déduction, bloque le spasme artériel coronaire, à la suite du blocage des canaux calciques potentiels actionnés dans les muscles vasculaires coronaires lisses.

### **Posologie Et Administration**

La dose orale initiale antihypertenseur d'Amlodipine Besilate est de 5 mg une fois par jour avec une dose maximum de 10 mg une fois par jour. Les enfants, les personnes fragiles, ou âgées, ou les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent commencer le traitement avec une dose de 2,5 mg une fois par jour et cette dose peut être utilisée en associant Amlodipine Besilate à un autre traitement antihypertenseur.

Le dosage devrait être ajusté selon le besoin de chaque patient. En règle générale, le titrage devrait procéder à plus de 7 à 14 jours de sorte que le médecin puisse entièrement évaluer la réponse du patient à chaque niveau de dose. Le titrage peut se faire plus rapidement, toutefois, si cela est cliniquement justifié, à condition que le patient soit fréquemment évalué.

La dose recommandée pour l'angine chronique stable ou l'angor de Prinzmetal est de 5 à 10 mg, avec la dose inférieure suggérée chez les personnes âgées et les patients présentant une insuffisance hépatique. La plupart des patients nécessiteront une dose de 10 mg pour un effet adéquat.

### **Contre-Indications**

#### **Hypersensibilité aux dérivés de dihydropyridine**

L'hypersensibilité à la dihydropyridine est très rare et peut être difficile à distinguer de la réaction toxique telle que l'érythème et les bouffées congestives/vasomotrices.

#### **Grossesse**

En raison de l'absence de données chez l'Homme, le médicament ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou aux femmes en âge de procréer, à moins qu'une contraception efficace ne soit utilisée.

### **Mises En Garde Speciales Et Precautions D'utilisation**

Il a été rarement rapporté que des patients, en particulier ceux souffrant de maladies coronariennes obstructives graves, ont développé les plus grandes fréquences, durée et/ou sévérité d'angine ou de l'infarctus du myocarde aigu sur le démarrage du traitement inhibiteur des canaux de calcium ou à l'augmentation du dosage. Le mécanisme de cet effet n'a pas été élucidé.

Puisque la vasodilatation induite par Amlodipine est au départ progressif, des cas d'hypotension aiguë ont été rarement rapportés après administration par voie orale d'Amlodipine. Néanmoins, il convient d'être prudent lors de l'administration d'Amlodipine comme avec tout autre vasodilatateur périphérique, en particulier aux patients présentant un rétrécissement aortique sévère.

### **Effet Indesirables**

#### **Effets potentiellement mortels**

Certains des effets décrits selon un surdosage aigu peuvent parfois être mortels. Plusieurs cas de décès, à savoir l'infarctus du myocarde, survenus pendant l'essai clinique présentaient une incidence similaire à celle de l'essai clinique des patients traités au placebo et ces décès n'étaient pas censés avoir une incidence avec le médicament.

#### **Effets indésirables irréversibles ou nuisibles**

L'œdème périphérique peut parfois être sévère, mais est entièrement réversible.

#### **Effets indésirables symptomatiques**

Comme avec d'autres antagonistes de calcium, l'œdème périphérique et l'érythème de la peau se produisent chez une proportion de patients (5 à 10%) et les rougeurs au visage chez 2 à 5% des patients. Des plaintes de fatigue ont également été plus fréquentes que chez les patients traités par placebo (4,6% contre 2,9%). L'hypertrophie gingivale a été attribuée au traitement d'Amlodipine comme gynécomastie. Il est prouvé que ces effets sont plus fréquents chez les patients traités avec des doses supérieures à 10 mg par jour. L'expérience clinique avec

Amlodipine reste relativement limitée et, à mesure que ceci augmente, une évaluation plus fiable de la toxicité et des effets secondaires peut être fournie. D'autres effets rapportés avec Amlodipine prennent en compte l'érythème polymorphe et hypertrophie gingivale.

### **Autres effets**

A ce jour, aucun effet biochimique n'a été rapporté pendant le traitement avec Amlodipine. Les éléments suivants ont été évalués : le glucose, le potassium, l'acide urique, le cholestérol, et les triglycérides, dont aucun changement révélé avec le traitement.

### **Interactions Medicamenteuses**

#### **Interactions très dangereuses**

Aucune n'a été rapportée. L'association avec les bloqueurs adrénergiques  $\beta$  chez les patients présentant une fonction ventriculaire gauche presque normale a été étudiée et révélée pour n'avoir aucune conséquence indésirable. Très peu ou aucunes données ne sont disponibles concernant les patients présentant une fonction ventriculaire gauche cardiaque nettement altérée : cependant, tel qu'avec d'autres antagonistes de calcium, la combinaison d'Amlodipine et de bloqueurs  $\beta$  devrait être évitée chez ce genre de patients.

#### **Autres interactions importantes**

##### ***Digoxine***

L'absence de toute interaction entre Amlodipine et digoxine chez les volontaires sains a été documentée dans une étude clinique contrôlée.

##### ***Cimétidine***

Une étude inédite n'indique aucune interaction entre Amlodipine et Cimétidine chez les volontaires sains.

##### ***Warfarin***

Une étude inédite sur des volontaires sains indique qu'Amlodipine ne modifie pas de manière significative l'effet de la warfarine pendant le temps de prothrombine.

##### ***Nourriture***

La nourriture ne modifie pas le taux ou le degré d'absorption d'Amlodipine.

**Surdosage**

À ce jour, peu de cas de surdosage à l'Amlodipine chez les humains ont été rapportés, mais l'aspect clinique serait probablement semblable à celui rapporté pour d'autres antagonistes de calcium. Ceci inclut l'hypotension, les bradyarrhythmies, le retard du système de conduction (principalement l'atrio-ventriculaire nodal) et l'insuffisance cardiaque congestive. Le traitement est proportionnel à l'augmentation du volume pour l'hypotension cliniquement significative. Le traitement d'hypertenseur devrait être évité si possible. L'atropine peut être utilisée pour des bradyarrhythmies et le retard du système de conduction, aussi il peut avoir nécessité de stimulation cardiaque provisoire si une fréquence cardiaque acceptable et/ou un débit cardiaque ne peuvent par ailleurs pas être maintenus. Dans très peu de cas, des infusions de calcium ont été utilisées ; mais cette méthode n'est cependant pas fréquente. Un patient est décédé d'hypotension réfractaire après un surdosage d'Amlodipine en dépit du traitement avec des agents hypertenseurs et de calcium.

**Données pharmaceutiques****Incompatibilités**

N'est pas applicable

**Durée de conservation**

36 mois

**Précautions particulières de conservation**

Conserver au frais et au sec au-dessous de 30°C. Protéger de l'humidité et de la lumière.

Garder tous les médicaments hors de portée des enfants.

**Liste d'excipients :**

- Hydrogénophosphate de calcium
- Silice colloïdale anhydre
- Croscarmellose sodique
- Stéarate de magnésium
- Amidon de maïs

- Cellulose microcristalline (granules)
- Talc purifié
- Glycolate d'amidon sodique

**Liste de substances toxiques :**

Liste-I.

**Nature et contenu de la présentation**

1 plaquette alvéolée de 10 comprimés et 3 plaquettes dans un carton

**Name of the Fabricant :**

Baroque Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

192/2 & 3, 190/1 and 202/9, Sokhanda-388 620

Tal-Khambhat, Dist-Anand

Gujarat, India

**Titulaire d'AMM**

Strides Pharma Science Limited

Bilekahalli, Bannerghatta Road,

Bangalore-560 076, India

