

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

**<sup>Pr</sup>Amlodipine-Odan  
Comprimés**

**2.5mg, 5mg et 10 mg amlodipine  
(bésylate d'amlodipine)**

**Antihypertenseur et Antiangineux**

**Odan Laboratories Ltd.  
325 Stillview Avenue  
Pointe-Claire, QC  
Canada H9R 2Y6**

**Date de Préparation:  
27 Septembre, 2012**

**Control # 152800**

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

**Pr Amlodipine-Odan Comprimés**

**à 2,5, à 5 et à 10 mg (bésylate d'amlodipine)**

**Antihypertenseur et Antiangineux**

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

**AMLODIPINE-ODAN (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.

#### **Mode d'action**

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 coeur (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.

## SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Une étude ouverte de bioéquivalence, randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique et à permutation, a été menée auprès de 26 adultes hommes asiatiques volontaires sains, à jeun, avec les comprimés d'amlodipine besylate 10 mg, contre le produit de référence, les comprimés de NORVASC® (Pfizer Canada Inc., Canada).

Amlodipine (1 x 10 mg) De données mesurées <b>Aucune correction apportée aux puissances</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)					
Paramètre	Amlodipine besylate	Norvasc <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%	
				Inférieure	Supérieure
AUC <sub>0-72</sub> (pg.hr/mL)	271925.158 282796.845 (24.98)	268671.050 276369.262 (23.27)	101.21	94.16	108.79
AUC <sub>1</sub> (pg.hr/mL)	426332.899 442973.413 (25.13)	427386.735 443897.382 (27.61)	99.75	92.76	107.27
C <sub>max</sub> (pg/mL)	7710.569 8081.770 (30.12%)	7805.832 8109.152 (27.64%)	98.78	91.41	106.74
T <sub>max</sub> <sup>ε</sup> (hr)	6.770 (35.07)	6.885 (31.64)			
T <sub>1/2</sub> <sup>ε</sup> (hr)	43.549 (19.32)	47.488 (15.46)			

<sup>†</sup> Norvasc, est manufacture par Pfizer Canada Inc, Canada (a été acheté au Canada)

<sup>ε</sup> Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

### **Pharmacocinétique et Métabolisme :**

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.

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. 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.

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.

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).

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.

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 la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***). La constante d'absorption ( $K_a$ ) moyenne chez l'enfant ( $0,85 \text{ h}^{-1}$ ) est supérieure dans une proportion d'environ 50 % à celle chez l'adulte en bonne santé ( $0,55 \text{ h}^{-1}$ , intervalle de  $0,28-1,09 \text{ h}^{-1}$ ).

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).

## **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 minimal entre les pics et les creux de la réduction de la tension artérielle. 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 noeud 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 noeud 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 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.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

### Hypertension

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

On a constaté que l'on peut associer **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

**Amlodipine-Odan** est 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 **d'Amlodipine-Odan** 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.

## CONTRE-INDICATIONS

**Amlodipine-Odan (bésylate d'amlodipine)** est 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).

## MISES EN GARDE

### 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.



#### Obstacle à l'éjection (sténose aortique)

On doit faire preuve de prudence quand on administre **Amlodipine-Odan** en présence d'un obstacle à l'éjection du sang par le ventricule gauche (sténose aortique).

#### 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 la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et biotransformation**). Par conséquent, on devrait faire preuve de prudence quand on administre **Amlodipine-Odan** à de tels patients et surveiller ces derniers de près. Il peut être indiqué d'administrer une dose initiale plus faible (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### Retrait des bêtabloquants

**Amlodipine-Odan** n'assure aucune protection contre les dangers du retrait brusque d'un bêtabloquant. Un tel retrait doit donc se faire graduellement.

### **PRÉCAUTIONS**

#### 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 le 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.

#### Hypotension

À l'occasion, **Amlodipine-Odan (bésylate d'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.

#### OEdème périphérique

À l'issue des essais cliniques, l'effet indésirable le plus courant a été un oedème périphérique léger ou modéré (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*). La fréquence de l'oedème 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'oedème périphérique des effets de l'aggravation d'un dysfonctionnement du ventricule gauche.

#### Administration en cas de grossesse

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. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration d'**Amlodipine-Odan** à des femmes enceintes. Donc, en cas de grossesse, on devrait administrer **Amlodipine-Odan** seulement lorsque les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques encourus par la mère et le fœtus.

#### Administration à la mère qui allaite

On ne sait pas si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. Étant donné que l'innocuité de l'amlodipine chez le nouveau-né n'a pas été établie, on déconseille d'administrer **Amlodipine-Odan** aux mères qui allaitent.

#### Administration à l'enfant

L'administration d'**Amlodipine-Odan** 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 pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'**Amlodipine-Odan** chez l'enfant.

L'effet d'**Amlodipine-Odan** sur la tension artérielle des patients de moins de 6 ans est inconnu. Avant d'administrer ce produit 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.

### Administration à la personne âgée

Chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans), la clairance de l'amlodipine diminue, ce qui entraîne une hausse de l'ASC (*voir la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et biotransformation***). 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'oedème, des crampes musculaires et des étourdissements. On devrait donc faire preuve de prudence quand on administre **Amlodipine-Odan** à des patients âgés. On recommande de régler la posologie en conséquence (*voir la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***).

### 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. La prise concomitante d'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse doit se faire avec prudence, car cela peut entraîner une hausse de la biodisponibilité du médicament chez certains patients résultant en une potentialisation de l'effet pharmacologique de l'amlodipine et ainsi augmenter ses effets hypotenseurs (*voir la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique***). Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.

### Interactions médicamenteuses

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 CYP 3A4. L'administration d'amlodipine en concomitance avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation a 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.

Parmi les médicaments qui sont des inhibiteurs du cytochrome P450, on trouve : les antifongiques azolés, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine, la terfénadine et la warfarine.

L'administration concomitante d'amlodipine et des inhibiteurs de la CYP3A4 l'érythromycine à des adultes et le diltiazem à des patients âgées, augmente la concentration plasmatique de l'amlodipine de 22 % et de 50% respectivement.

Les inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir) peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem. Il faut donc 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.

Parmi les médicaments qui sont des inducteurs du cytochrome P450, on trouve le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*). 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 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.

Parmi les médicaments métabolisés par la voie du cytochrome P450, citons les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone et la théophylline.

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.

Cimétidine, warfarine, cyclosporine et digoxine: Les études sur les interactions pharmacocinétiques avec l'amlodipine menées chez des volontaires sains ont révélé les faits suivants :

- La **cimétidine** n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'amlodipine.
- L'amlodipine n'a pas modifié l'effet de la **warfarine** sur le temps de prothrombine.
- L'amlodipine n'a pas modifié de façon notable la pharmacocinétique de la **cyclosporine**.

- L'amlodipine n'a pas modifié la concentration sérique de la **digoxine** ni sa clairance rénale.

#### Antiacides

Chez 24 sujets, l'administration concomitante de Maalox<sup>®</sup> (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: Quand on administre un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques en concomitance avec **Amlodipine-Odan**, on doit surveiller attentivement le patient, car la baisse de la résistance vasculaire produite par l'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur du bêtabloquant.

Sildénafil: Une dose unique de 100 mg de sildénafil (VIAGRA) chez des sujets atteints d'hypertension essentielle n'a eu aucun effet sur l'ASC<sub>t</sub> ni sur la C<sub>max</sub> 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.

Études particulières: Effet de bésylate d'amlodipine sur d'autres agents

Atorvastatine: 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 notable sur l'ASC<sub>t</sub>, la C<sub>max</sub> ni le Tmax de l'atorvastatine.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

On a administré **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 **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'oedème (8,9 %) et la céphalée (8,3 %).

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

Appareil cardiovasculaire: oedème (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 %), augmentation de la transpiration (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 **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'oedème (9,9 %) et la céphalée (7,8 %).

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

Appareil cardiovasculaire : oedème (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 %).

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 ouvert ou lors de la mise en marché à l'issue desquels la relation de cause à effet demeure incertaine.

Appareil 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.

Systèmes nerveux central et périphérique : hypoesthésie, neuropathie périphérique, tremblements et vertige.

Appareil digestif: anorexie, constipation, dysphagie, vomissements, hyperplasie gingivale.

D'ordre général: réaction allergique, asthénie†, lombalgie, douleur, bouffées vasomotrices, malaise, frissons et gain de poids.

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrose, myalgie.

Fonctions psychiques : troubles sexuels (homme† et femme), insomnie, nervosité, dépression, rêves étranges, anxiété, dépersonnalisation.

Appareil respiratoire : épistaxis.

Peau et phanères : prurit†, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse et érythème polymorphe.

Organes sensoriels : conjonctivite, diplopie, douleur oculaire et acouphènes.

Appareil urinaire : fréquence excessive des mictions, troubles de la miction et nycturie.

Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche et augmentation de la transpiration.

Métabolisme et nutrition : hyperglycémie et soif.

Hématopoïèse : leucopénie, purpura et thrombopénie.

† 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  $\leq 0,1$  % des patients : insuffisance cardiaque, dyschromie cutanée, urticaire, sécheresse de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, alopecie, fasciculations, ataxie, hypertonie, migraine, apathie, amnésie, gastrite, pancréatite, augmentation de l'appétit, toux, rhinite, parosmie, dysgueusie et xérophtalmie.

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

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 cholestase ou une hépatite) dont certains étaient assez graves pour justifier l'hospitalisation.

#### **Déclaration des effets indésirables soupçonnés**

Vous pouvez rapporter tout effet indésirable possiblement associé aux produits de santé en le signalant au programme Canada Vigilance, de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne, à l'adresse : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
  - par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - Par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice Postal 0701D  
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site web de MedEffect<sup>MC</sup> Canada à [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)

Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.



## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU 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 **bésylate d'amlodipine** sont rares. Après l'absorption de 105 à 250 mg d'amlodipine, certains patients sont demeurés normotendus qu'ils aient ou non subi un lavage d'estomac, alors qu'un patient a fait une poussée d'hypotension (90/50 mmHg) qui a disparu après correction du volume plasmatique. 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.
---

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 **Amlodipine-Odan** se lie 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.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

Pour l'hypertension et l'angine de poitrine, la dose initiale recommandée d'Amlodipine-Odan (**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 la rubrique 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 **Amlodipine-Odan** 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 la rubrique MISES EN GARDE*).

#### **Administration chez l'enfant**

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 la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

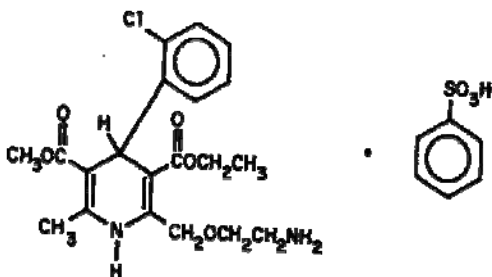
### CHIMIE

Marque déposée :            **Amlodipine-Odan comprimés**

Dénomination commune : bésylate d'amlodipine

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

Formule développée :



Formule moléculaire :    C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

Poids moléculaire :        567,1

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

Composition :                Un comprimé **d'Amlodipine-Odan** renferme une quantité de bésylate d'amlodipine équivalant à 2,5, à 5 ou à 10 mg d'amlodipine. Il renferme également les excipients suivants : cellulose microcristalline, phosphate dicalcique anhydre, glycolate sodique d'amidon, dioxyde de silicium colloïdal et stéarate de magnésium.

## PRÉSENTATION

**Amlodipine- odan** est présenté en comprimés blancs à blancs cassés renfermant une quantité de bésylate d'amlodipine équivalant à 2,5, à 5 ou à 10 mg d'amlodipine par comprimé.

**2.5 mg :** Comprimé blanc à blanc cassé, de forme ronde, sont embossés par « 211 » d'un côté et plein de l'autre.

**5 mg :** Comprimé blanc à blanc cassé, de forme octogonale, sont embossés par « 210 » et « 5 » d'un côté et plein de l'autre.

**10 mg :** Comprimé blanc à blanc cassé, de forme octogonale, sont embossés par « 209 » et « 10 » d'un côté et plein de l'autre.

Les comprimés des trois teneurs sont offerts dans des flacons blancs de polyéthylène à haute densité renfermant 100, 250 et 500 comprimés.

## CONSERVATION

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

## PHARMACOLOGIE

### 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  $\text{Ca}^{2+}$  que la stimulation par ceux du  $\text{K}^+$ . 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<sub>2</sub>.

On a fait des expériences électrophysiologiques sur des muscles papillaires provenant de coeurs 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 coeurs 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 coeurs 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 DE50 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 minimal 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<sup>e</sup> jour, pour devenir maximal le 5<sup>e</sup> 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.	DL50	Gamme des doses létales (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 DL50.

Par conséquent, on indique la gamme des doses létales.

i.v. Intraveineuse

p.o voie orale

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 larmolement, un blémissement, 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.



TOXICOLOGIE

ESPECE	VOIE D'ADM.	DOSE Base mg/kg/day	N <sup>bre</sup> d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)</b>					
Chien	Orale (gavage)	4 8 16	2 M	Dose unique	<p><u>À toutes les doses</u>: une vasodilatation et une hausse du taux plasmatique d'aldostérone.</p> <p><u>À 4 mg/kg</u>: une tachycardie compensatrice</p> <p><u>À 8 mg/kg</u>: chez 1 chien sur 2, vomissements, sédation, troubles respiratoires et diarrhée 48 h après la prise. Rétablissement après 5 j. Tachycardie compensatrice.</p> <p><u>À 16 mg/kg</u>: agonie et hyperthermie en moins de 24 h; hypotension corrigée en 2 à 6 j.; hausse passagère de la fréquence cardiaque.</p> <p><u>Examen histologique</u> : congestion, oedème 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.</p> <p>La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</p>
Chien (étude japonaise)	Orale	3.5 7	1 M 1 F	Dose unique	<p><u>Mortalité</u>: 1 chien mâle à 7 mg/kg. Baisse des mouvements spontanés et rougeur de la conjonctive palpébrale et de la cavité buccale.</p> <p>À 7 mg/kg : 1 femelle a eu des vomissements, 1 mâle a fait de l'hypothermie et est resté en décubitus.</p> <p>Hématologie-chimisme sanguin: Hausse de la numération leucocytaire et de l'azote uréique à 10 et à 5 mg/kg (mâles).</p> <p>La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</p>

ESPECE	VOIE D'ADM.	DOSE Base mg/kg/day	N <sup>bre</sup> d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>TOXICITÉ À MOYEN ET LONG TERME</b>					
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 coeur 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. <u>Post mortem</u> , 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.

ESPECE	VOIE D'ADM.	DOSE Base mg/kg/day	N <sup>bre</sup> d'animaux par dose	DUREE	OBSERVATIONS
Rat	Orale (gavage)	0 2.5 5 10	20 M 20 F	6 Mois	<p>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 coeur.</p> <p>À 10 mg/kg/jour : effets rénaux: hausse du poids des reins.</p> <p>Histopathologie : épaissement de la zone glomérulée à 5 et à 10 mg/kg/jour.</p>
Rat (etude japonaise)	Orale (gavage)	1.4 7 18	30 M 30 F	12 mois (après 6 mois, 5 animaux sacrifiés par sexe et par groupe)	<p><u>Mortalité</u> : 3 rats (2 mâles et 1 femelle) à 18 mg/kg/jour.</p> <p>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.</p> <p>À 7 mg/kg/jour : inhibition de la croissance (mâles); effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes.</p> <p><u>Post mortem</u> : hausse du poids des surrénales (à 18 mg/kg), hausse du poids relatif du coeur (18 et 7 mg/kg), dilatation de l'intestin grêle sans altération morphologique (18 mg/kg).</p> <p><u>Histopathologie - observation principale</u> : hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales (18 et 7 mg/kg).</p>
Chien	Orale (gavage)	0.5 à 4	2 M 2 F	Etude supplémentaire de 10 jours avec hausse graduelle de la dose (0.5 mg/kg/jour)	<p>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 blêmissment, l'hypothermie et la prostration.</p> <p><u>Histopathologie</u> : foyers de nécrose myocytaire et vacuolisation sarcoplasmique dans le ventricule gauche, les muscles papillaires et les oreillettes; congestion et/ou</p>

ESPECE	VOIE D'ADM.	DOSE Base mg/kg/day	N <sup>bre</sup> d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
					oedème 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	<u>À toutes les doses</u> : 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. <u>À 1 mg/kg/jour - pathologie</u> : hausse du poids relatif du coeur 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	<u>À 0,5 mg/kg/jour</u> : baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque; hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (femelles) <u>À 0,5 mg/kg/jour - pathologie</u> : 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
<u>Épreuve de Ames</u> (modifiée) analyse quantitative sur gélose (AQG) et activation métabolique (AM) à l'aide de microsomes hépatiques	<u>Salmonella typhimurium</u> : 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)	<u>In-vitro</u>	Aucun signe de mutations fréquentes.
<u>Tests Cytogénétiques In-vitro</u>	Moelle osseuse de souris	Dose unique de 20 mg/kg  10mg/kg/day durant 5 jours	<u>In-vivo</u>  p.o  s.c	Aucun signe de cassure chromosomique ni d'effet mutagène.
<u>Tests Cytogénétiques In-vitro</u> avec ou sans activation métabolique [enzymes chromosomiques 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	<u>In-vitro</u>	<u>Sans activation</u> : aucun signe de cassure chromosomique aux doses ≤ 1 µg/mL. Aux doses > 1 µg/mL, le produit a provoqué une inhibition mitotique.  <u>Activation</u> : 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	<u>Salmonella typhimurium</u> Souches: TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100.	0, 1, 10 et 20 mg/kg	<u>In-vivo</u>  p.o	Aucun cas d'excrétion d'un mutant.
Épreuve de mutation génétique L5178Y/TK +/- avec ou sans fragment hépatique S-9.	Cellules lymphomateuses de souris.	1.2 – 38 µg/ml	<u>In-vitro</u>	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 cancérigène. 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 cancérigénèse.

## REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE Base mg/kg/day	N <sup>bre</sup> d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Fertilité</b>					
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.
<b>Tératologie</b>					
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 foetus ni d'effet tératogène du médicament.
<b>Effet périnatal</b>					
Rat (SD) étude japonaise	Orale (gavage)	0 1.4 2.8 7.0	25 F	du 17e jour de gestation jusqu'à 21 jours <i>post-partum</i> .	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.

## **BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE**

1. Abernethy DR, Gutkowska J, Lambert MD. Amlodipine in elderly hypertensive patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7):S67-71.
2. Bernink PJLM, de Weerd P, ten Cate FJ, Remme WJ, Barth J, Enthoven R, Haagen FDM, Holwerda NJ, Klomps HC, and Coinvestigators. An 8-week double-blind study of amlodipine and diltiazem in patients with stable exertional angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 1):S53-6.
3. Burris JF, Ames RP, Applegate WB, Ram CVS, Davidov ME, Mroczek WJ. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7):S98-102.
4. Cappuccio FP, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DRJ, Buckley MG, Miller MA, MacGregor GA. Effects of amlodipine on urinary sodium excretion, renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide and blood pressure in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1991;5:115-19.
5. Flynn JT. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Amlodipine in Children with Hypertension *J Pediat* 2004; Vol 145/3 pp 353-359.
6. Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL, Wombolt DG. A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7):S103-6.
7. Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Koehn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:154-7.
8. Glasser SP, West TW. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988;62:518-22.
9. Hosie J, Bremner AD, Fell PJ, James IGV, Saul PA, Taylor SH. Comparison of early side effects with amlodipine and nifedipine retard in hypertension. *Cardiology* 1992;80(Suppl 1):54-9.
10. Klein W, Mitrovic V, Neuss H, Schlepper M, Cocco G, Prager G, Fitscha P, Meisner W. A 6-week double-blind comparison of amlodipine and placebo in patients with stable exertional angina pectoris receiving concomitant  $\beta$ -blocker therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 1):S50-2.



11. Lopez LM, Thorman AD, Mehta JL. Effects of amlodipine on blood pressure, heart rate, catecholamines, lipids and responses to adrenergic stimulus. *Am J Cardiol* 1990;66:1269-71.
12. Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7):S89-93.
13. Lund-Johansen P, Omvik P, White W, Digranes O, Helland B, Jordal O, Stray T. Long-term haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essential hypertension. *J Hypertens* 1990;8(12):1129-36.
14. Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(1):22-31.
15. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1991;41(3):478-505.
16. Taylor SH. Amlodipine in post-infarction angina. *Cardiology* 1992;80(Suppl 1):26-30.
17. Taylor SH, Lee P, Jackson N, Cocco G. A double-blind, placebo-controlled, parallel dose-response study of amlodipine in stable exertional angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 1):S46-9.
18. Toupance O, Lavaud S, Canivet E, Bernaud C, Hotton JM, Chanard J. Antihypertensive effect of amlodipine and lack of interference with cyclosporine metabolism in renal transplant recipients. *Hypertension* 1994;24(3):297-300.
19. 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;151:1413-23.
20. Varonne J, Investigators of Study 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;17(Suppl 1):S30-3.
21. Vetovec G, Dailey S, Kay GN, Epstein A, Plumb V. Hemodynamic and electrophysiologic effects of amlodipine, a new long-acting calcium antagonist: preliminary observations. *Am Heart J* 1989;118(5Pt2):1104-5.
22. Product Monograph, Norvasc, Pfizer Canada Inc., Date of Preparation: June 23, 1992 and Date of Revision: June 10, 2010, Control# 134688.