

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Comprimés ^{Pr}Septa-Amlodipine

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

Agent Antihypertenseur et Antiangineux

Septa Pharmaceuticals Inc.
7490 Pacific Circle, #1
Mississauga, Ontario
Canada, L5T 2A3

Date de Préparation
28 septembre 2010

Control#: 141598

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Comprimés^{Pr}Septa-Amlodipine

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

Agent Antihypertenseur et Antiangineux

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Septa-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) est un inhibiteur de l'influx des ions calcium (inhibiteur calcique ou antagoniste des ions calcium). L'amlodipine fait partie de la classe des dihydropyridines, lesquels sont des antagonistes du calcium.

Mécanisme d'action:

L'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est perçu comme étant relié à leur action spécifique sur la cellule consistant à inhiber de façon sélective l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse vasculaire et dans le muscle cardiaque. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par le biais de canaux ioniques spécifiques. L'amlodipine inhibe l'influx des ions calcium de façon sélective à travers la membrane cellulaire, avec un effet plus important sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur les cellules du muscle cardiaque. La concentration plasmatique du calcium n'est pas affectée par l'amlodipine. Au sein de la portée pH physiologique, l'amlodipine est un composé ionisé et son interaction cinétique avec les récepteurs des canaux calciques est caractérisée par son association et sa dissociation graduelles avec le site de liaison du récepteur. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de liaison des dihydropyridines et des autres récepteurs.

A. Hypertension Le mécanisme par lequel l'amlodipine réduit la tension artérielle implique une vasodilatation artérielle périphérique et une réduction de la résistance vasculaire périphérique.

B. Angine Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angine de poitrine n'a été entièrement défini. L'amlodipine est un dilatateur des artères et artéioles périphériques qui réduit la résistance vasculaire totale, réduisant ainsi le travail du cœur (post charge). La réduction de la post charge du cœur diminue l'ischémie et soulage l'angine liée à l'effort en réduisant la consommation et les besoins en oxygène du myocarde.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE
BIODISPONIBILITÉ**

Une étude de bio équivalence randomisée, ouverte, à deux séquences, deux traitements, deux périodes, à dose unique de comprimés de Bésylate d’Amlodipine de 10 mg (Septa Pharmaceuticals Inc.), comparé au Norvasc dont les comprimés de 10 mg contiennent du Bésylate d’Amlodipine (Pfizer Canada Inc., Canada) chez 26 mâles adultes Asiatiques en santé sous des conditions de jeûne.

Amlodipine (un comprimé x 10 mg) À partir des données mesurée non corrigées pour la puissance Moyen Géométrique Moyen Arithmétique (CV %)					
Paramètre	Septa-Amlodipine*	Norvasc [†]	% Ratio des Moyens Géométriques	90% Intervalle de Confiance	
				Bas	Élevé
AUC ₀₋₇₂ (pg.hr/mL)	271925.158 282796.845 (24.98)	268671.050 276369.262 (23.27)	101.21	94.16	108.79
AUC _I (pg.hr/mL)	426332.899 442973.413 (25.13)	427386.735 443897.382 (27.61)	99.75	92.76	107.27
C _{max} (pg/mL)	7710.569 8081.770 (30.12%)	7805.832 8109.152 (27.64%)	98.78	91.41	106.74
T _{max} [€] (heure)	6.770 (35.07)	6.885 (31.64)			
T _½ [€] (heure)	43.549 (19.32)	47.488 (15.46)			

* Septa-Amlodipine, par Septa Pharmaceuticals Inc.

[†] Norvasc, Fabriqué par Pfizer Canada Inc, Canada (acheté au Canada)

[€] Exprimé comme le moyen arithmétique (CV%) seulement

Pharmacocinétique et Métabolisme:

Après l'administration par voie orale de doses thérapeutiques d'amlodipine, l'absorption s'effectue graduellement et une concentration plasmatique maximale est atteinte entre 6 et 12 heures. Selon une estimation, la biodisponibilité absolue se situerait entre 64 et 90%. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas altérée par la présence d'aliments.

L'amlodipine est métabolisée par le système cytochrome P450, principalement par le biais de l'isoenzyme CYP 3A4. L'amlodipine est largement transformée (environ 90%) en métabolites inactifs (par le biais du métabolisme hépatique) dont 10% de la molécule mère et 60% des métabolites sont excrétés dans l'urine. Des études *ex vivo* ont démontré qu'environ 93% du médicament circulant se lie aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus. L'élimination plasmatique comporte deux phases, et l'élimination de la demi-vie terminale est d'environ 35-50 heures. Des niveaux de concentration plasmatique d'amlodipine sont atteints après 7 à 8 jours de traitement consécutif quotidien.

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de façon significative par l'atteinte rénale. Les concentrations plasmatiques chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère étaient plus élevées que chez les sujets sains. L'accumulation et la demi-vie d'élimination moyenne chez tous les patients étaient similaires à celles observées dans d'autres études de la pharmacocinétique de l'amlodipine chez des sujets sains.

Chez les patients âgés hypertendus (moyenne d'âge de 69 ans), une diminution de la clairance plasmatique de l'amlodipine a été observée comparativement à des volontaires plus jeunes (moyenne d'âge de 36 ans), le tout résultant en une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) d'environ 60%.

Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine, une hausse d'environ 40% de l'aire sous la courbe d'amlodipine a été observée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique légère à modérée, comparativement aux volontaires sains. Cette hausse pourrait être causée par une réduction de la clairance d'amlodipine puisque la demi-vie d'élimination a été prolongée, passant de 34 heures chez de jeunes sujets sains à 56 heures chez les patients âgés souffrant d'insuffisance hépatique.

Suite à l'administration par voie orale de 10 mg d'amlodipine chez 20 volontaires de sexe masculin, la moyenne géométrique de C_{max} d'amlodipine était de 6.2 ng/mL lorsque le médicament a été administré avec du jus de pamplemousse et de 5.8 ng/mL lorsqu'administré avec de l'eau. La moyenne T_{max} d'amlodipine était de 7.6 heures avec le jus de pamplemousse et de 7.9 heures avec l'eau. La moyenne géométrique AUC_{0-∞} était de 315 ng/hr/mL avec le jus de pamplemousse et de 293 ng/hr/mL avec l'eau. La moyenne géométrique de la biodisponibilité d'amlodipine était de 85% lorsqu'administré avec le jus de pamplemousse et de 81% lorsqu'administré avec de l'eau.

Enfants

Deux études ont été menées pour évaluer l'utilisation du bésylate d'amlodipine chez la population pédiatrique.

Dans une étude (pharmacocinétique), soixante-deux patients hypertendus âgés de plus de 6 ans ont reçu des doses de bésylate d'amlodipine allant de 1.25 mg à 20 mg. La clairance et le volume de distribution, tous deux ajustés au poids, étaient similaires aux valeurs retrouvées chez les adultes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). La constante du taux d'absorption moyenne (K_a) chez les enfants (0.85 hr⁻¹) est approximativement 50% plus élevée que celle des adultes en santé (0.55 heure⁻¹, portée de 0.28–1.09 heure⁻¹).

Influence du sexe: Dans le second essai (clinique), des réductions plus importantes de la tension artérielle systolique et de la tension artérielle diastolique ont été observées chez les filles, contrairement aux garçons. Les variations moyennes de la tension artérielle systolique entre le début et la fin de l'étude étaient les suivantes : amlodipine 2.5 mg: garçons, -6.9 mmHg (n=51); filles, -8.9 mmHg (n=32); amlodipine 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).

Pharmacodynamique

Hémodynamique

Suite à l'administration des doses recommandées aux patients souffrant d'hypertension, l'amlodipine produit une vasodilatation entraînant une réduction de la tension artérielle en position de décubitus et en station debout. Ces baisses de tension artérielle ne sont pas accompagnées d'une altération significative de la fréquence cardiaque ou des niveaux de concentration

plasmatique de catécholamine lors d'une administration prolongée. Lors d'une administration quotidienne prolongée par voie orale (5 et 10 mg une fois par jour), l'efficacité antihypertensive est maintenue tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures avec un écart minimal entre le maximum et le minimum dans la réduction de la tension artérielle. Puisque la vasodilatation induite par l'amlodipine est graduelle, l'hypotension aiguë a rarement été rapportée suite à l'administration par voie orale d'amlodipine. Chez les patients normotendus souffrant d'angine de poitrine, l'amlodipine n'a pas été associée à des baisses significatives de la tension artérielle ou à des altérations de la fréquence cardiaque.

Des effets inotropes négatifs n'ont pas été observés lorsque l'amlodipine était administrée à des doses recommandées chez l'humain, mais ont été observés chez les animaux de laboratoire. Les évaluations hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et durant l'exercice (la stimulation) chez les patients angineux ayant une fonction ventriculaire normale ont généralement démontré une légère augmentation de l'index cardiaque sans influence significative sur l'indice dP/dt ou sur la pression ou le volume télédiastolique du ventricule gauche.

Chez les patients hypertendus ayant une fonction rénale normale, les doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution de la résistance vasculaire rénale et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal sans modification à la fraction de filtration.

Effets électrophysiologiques:

L'amlodipine n'altère pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou les humains sains. Chez les patients souffrant d'angine chronique stable, l'administration par voie intraveineuse de 10 mg d'amlodipine et d'une dose additionnelle de 10 mg d'amlodipine après un intervalle de 30 minutes a entraîné une vasodilatation périphérique et une réduction de la post charge, mais n'a pas altéré de façon significative la conduction AH et HV ni la période réfractaire du nœud sinusale après la stimulation. Des résultats similaires ont été obtenus chez les patients recevant de l'amlodipine et des bêta-bloquants de façon concomitante. Lors d'études cliniques durant lesquelles l'amlodipine a été administrée en

association à des bêta-bloquants à des patients souffrant d'hypertension ou d'angine, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques. Lors d'essais cliniques avec des patients angineux, l'amlodipine comme monothérapie n'a pas altéré les intervalles électrocardiographiques.

Effets sur l'Hypertension

Enfants

Deux cent soixante-huit patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans ont été tout d'abord répartis de façon aléatoire afin de recevoir le bésylate d'amlodipine 2.5 mg ou 5 mg une fois par jour durant 4 semaines, et ont été à nouveau répartis de façon aléatoire pour recevoir la même dose ou un placebo durant 4 autres semaines. Les patients recevant 5 mg au terme des 8 semaines présentaient une tension artérielle moins élevée que ceux ayant reçu le placebo. L'ampleur de l'effet thérapeutique est difficile à interpréter, mais elle est probablement inférieure à 5 mmHg systolique pour la dose de 5 mg. Les événements indésirables ont été similaires à ceux observés chez les adultes.

Des études s'étalant sur plus de 8 semaines à propos de l'innocuité et de l'efficacité chez les enfants n'ont pas été menées. De plus, l'effet à long terme de l'amlodipine sur la croissance et le développement, la croissance du myocarde et les muscles lisses vasculaires n'a pas été étudié.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

Septa-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

L'association du bésylate d'amlodipine à un diurétique, à un bêta-bloquant ou à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine s'est avérée compatible et a démontré un effet antihypertenseur additionnel.

Angine Chronique Stable

Septa-Amlodipine est indiqué pour le traitement de l'angine chronique stable (angine associée à l'effort) chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré l'administration de doses

adéquates de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques, ou chez ceux qui ne peuvent tolérer ces agents.

Septa-Amlodipine peut être essayé en association à des bêta-bloquants pour traiter l'angine chronique stable chez les patients ayant une fonction ventriculaire normale. Lorsqu'une telle thérapie associative est introduite, il est important de surveiller attentivement la tension artérielle puisque les effets combinés des médicaments peuvent causer de l'hypotension.

CONTRE-INDICATIONS

Septa-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au médicament ou à d'autres dihydropyridines et chez les patients souffrant d'hypotension sévère (inférieure à 90 mmHg systolique).

MISES EN GARDE

Augmentation de l'Angine et/ou Infarctus du Myocarde

Rarement, certains patients, particulièrement ceux souffrant d'une coronopathie obstructive grave, ont développé une augmentation documentée de la fréquence, la durée et/ou la sévérité de l'angine ou un infarctus du myocarde aigu dès le début d'un traitement par antagoniste du calcium ou au moment de l'augmentation de la posologie. Le mécanisme de cet effet n'a pas encore été élucidé.

Obstruction du Débit (Sténose Aortique)

Septa-Amlodipine doit être utilisé avec prudence en présence d'une obstruction du débit sanguin dans le ventricule gauche (sténose aortique).

Utilisation chez les Patients souffrant d'Insuffisance Hépatique

Aucune étude valable relative aux patients souffrant de dysfonctionnement hépatique et aux recommandations posologiques n'a été établie. Chez un nombre restreint de patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée ayant reçu une dose unique de 5 mg, la demi-vie de l'amlodipine a été prolongée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**,

Pharmacocinétique et Métabolisme). SEPTA-AMLODIPINE doit ainsi être administré avec prudence chez ces patients et une surveillance attentive doit être instaurée. Une dose initiale plus faible peut être requise (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sevrage des bêta-bloquants

Septa-Amlodipine n'assure aucune protection contre les dangers associés au sevrage brutal des bêta-bloquants, et un tel sevrage doit être effectué au moyen de la réduction graduelle de la dose de bêta-bloquants.

PRÉCAUTIONS

Utilisation chez les Patients Souffrant d'Insuffisance Cardiaque Congestive

Même si les inhibiteurs calciques doivent généralement être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, il a été observé lors d'essais clinique à court terme et à long terme que le bésylate d'Amlodipine n'exerce pas d'effets néfastes sur la survie et la morbidité cardiovasculaire chez ces patients. Même si une proportion significative de patients prenant part à ces études présentait des antécédents de cardiopathie ischémique, d'angine ou d'hypertension, les études n'étaient pas conçues pour évaluer le traitement de l'angine ou de l'hypertension chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque concomitante.

Hypotension

Septa-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) peut occasionnellement provoquer l'hypotension symptomatique. Une surveillance attentive de la tension artérielle est recommandée, particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale, et chez ceux prenant des médicaments reconnus pour abaisser la tension artérielle.

Œdème Périphérique

L'œdème périphérique léger à modéré fut l'effet indésirable le plus commun lors d'essais cliniques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). L'incidence d'œdème périphérique s'est révélée être proportionnelle à la dose et variait de 3.0 à 10.8% pour les doses de 5 à 10 mg. Il faut s'assurer de distinguer cet œdème périphérique des effets de l'aggravation d'une dysfonction du ventricule gauche.

Utilisation lors de grossesse

Même si l'amlodipine n'a eu aucun effet tératogène chez le rat et le lapin, certains composés des dihydropyridines se sont révélés être tératogènes chez les animaux. Chez les rats, l'amlodipine a prolongé la période de gestation et la durée du travail. Il n'y a aucune expérience clinique sur l'administration du Septa-Amlodipine chez les femmes enceintes. Septa-Amlodipine peut être utilisé durant la grossesse uniquement lorsque les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels encourus par la mère et le fœtus.

Mères qui allaitent

On ignore si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. Puisque l'innocuité de l'amlodipine n'a pas été établie, Septa-Amlodipine ne doit pas être administré aux mères qui allaitent.

Utilisation chez les enfants

L'administration de Septa-Amlodipine n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 6 ans puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies pour cette population. Aucune étude de plus de 8 semaines n'a été menée concernant l'innocuité et de l'efficacité chez la population pédiatrique.

Les effets de Septa-Amlodipine sur la tension artérielle chez les patients âgés de moins de 6 ans ne sont pas connus. L'administration pédiatrique doit être basée sur une évaluation approfondie des risques/bénéfices de l'information limitée disponible. L'évaluation des risques/bénéfices doit être menée par un médecin qualifié.

Utilisation chez les personnes âgées

Chez les patients âgés (≥ 65 ans) la clairance de l'amlodipine diminue et entraîne une augmentation de l'aire sous la courbe (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et Métabolisme**). Lors d'essais cliniques, l'incidence des réactions indésirables chez les patients âgés était approximativement plus élevée de 6% que chez une population plus jeune (< 65 ans). Les réactions indésirables incluent de l'œdème, des crampes musculaires et des étourdissements. Septa-Amlodipine doit être administré avec

prudence chez les patients âgés. L'ajustement de la posologie est conseillé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interaction avec le Jus de Pamplemousse

Les données publiées indiquent que le jus de pamplemousse peut augmenter les niveaux de concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques de certains inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines par le biais de l'inhibition du système cytochrome P450. L'administration d'amlodipine avec un pamplemousse ou du jus de pamplemousse doit être effectuée avec prudence, puisque l'augmentation de la biodisponibilité chez certains patients conduit à une potentialisation des effets pharmacologiques de l'amlodipine et à une augmentation de l'hypotension (Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique**). Ainsi, il est nécessaire de surveiller attentivement le traitement.

Interactions Médicamenteuses

Comme avec tout autre médicament, la prudence est de mise lorsque des patients prennent plusieurs médicaments. Les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines subissent une biotransformation par le cytochrome P450, principalement par le biais de l'isoenzyme CYP 3A4. L'administration concomitante d'amlodipine avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation peut conduire à une modification de la biodisponibilité de l'amlodipine ou des autres médicaments. La posologie des médicaments métabolisés de façon similaire, particulièrement ceux dont le ratio thérapeutique est faible, et tout particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, peut exiger un ajustement lors du début ou de l'interruption de l'administration concomitante d'amlodipine afin de maintenir une concentration thérapeutique optimale dans le sang.

Les médicaments reconnus comme étant des inhibiteurs du cytochrome P450 incluent: les antifongiques azolés, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine, la terfénadine et la warfarine.

L'administration concomitante d'érythromycine CYP3A4 chez les jeunes patients et du diltiazem chez les patients âgés conduit à une augmentation de la concentration plasmatique de 22% à 50%

respectivement. Les inhibiteurs puissants de CYP3A4 (ex. : kétoconazole, itraconazole, ritonavir) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'amlodipine plus importantes que celles du diltiazem. L'administration de l'amlodipine avec des inhibiteurs CYP3A4 doit être effectuée avec prudence et la surveillance du traitement est requise.

Les médicaments reconnus comme étant des inducteurs du cytochrome P450 incluent: le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Aucune donnée n'est disponible concernant les effets des inducteurs CYP3A4 sur l'amlodipine. L'administration concomitante d'inducteurs CYP3A4 peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique d'amlodipine, ce qui peut ainsi réduire les effets hypotenseurs. L'administration d'amlodipine avec des inducteurs CYP3A4 doit être effectuée avec prudence, et un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire pour maintenir son efficacité. Ainsi, une surveillance attentive du traitement est requise.

Les médicaments reconnus comme étant métabolisés par la voie du cytochrome P450 incluent : les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone et la théophylline.

L'amlodipine possède un faible taux de clairance hépatique (taux du premier passage) et par conséquent, une biodisponibilité élevée, et peut ainsi faire preuve d'un faible potentiel pour des effets cliniques pertinents associés à une augmentation de ses concentrations plasmatiques lorsqu'utilisée de façon concomitante avec des médicaments qui lui font compétition ou inhibent le cytochrome P450.

Cimétidine, Warfarine, Cyclosporine, Digoxine:

Des études sur les interactions pharmacocinétiques avec l'amlodipine chez des volontaires en santé ont indiqué:

- **La cimétidine** n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'amlodipine.
- L'amlodipine n'a pas modifié le temps de réponse de la prothrombine induite par la **warfarine**.
- L'amlodipine n'a pas altéré de façon significative la pharmacocinétique de la **cyclosporine**.
- L'amlodipine n'a pas modifié les concentrations sériques de la **digoxine** ou la

clairance rénale de la **digoxine**.

Antiacides

L'administration concomitante de Maalox[®] (hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium)) n'a eu aucun effet sur la disposition d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine chez 24 sujets.

Bêta-bloquants: Lors de l'administration concomitante de récepteurs bêta-adrénergiques avec le Septa-Amlodipine, les patients doivent être surveillés attentivement puisque l'effet hypotenseur des bêta-bloquants peut être augmenté par la réduction de l'amlodipine dans la résistance vasculaire périphérique.

Sildénafil: Une dose unique de 100 mg de sildénafil (VIAGRA) chez des sujets souffrant d'hypertension essentielle n'a eu aucun effet sur l'aire sous la courbe (AUC_t) ou le C_{max} de l'amlodipine. Lorsque le sildénafil (100 mg) a été administré en concomitance avec l'amlodipine, 5 ou 10 mg chez les patients hypertendus, la réduction additionnelle moyenne de la tension artérielle en position de décubitus était de 8 mm Hg systolique et de 7 mm Hg diastolique.

Études Spéciales: Effets du bésylate d'Amlodipine sur d'autres agents.

Atorvastatine: Chez des volontaires en santé, l'administration concomitante de multiples doses de 10 mg de bésylate d'Amlodipine avec 80 mg d'atorvastatine n'a produit aucune modification significative de l'aire sous la courbe (AUC_t), du C_{max} ou du T_{max} d'atorvastatine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Le bésylate d'Amlodipine a été administré à 1,714 patients (805 patients hypertendus et 909 patients angineux) lors d'études cliniques contrôlées (vs le placebo seul et avec des agents de comparaison actifs). La plupart des effets indésirables observés lors du traitement étaient d'intensité légère à modérée.

HYPERTENSION

Chez les 805 patients hypertendus traités avec le bésylate d'Amlodipine lors d'études cliniques contrôlées, des effets indésirables ont été signalés chez 29.9% des patients et ont nécessités l'interruption du traitement en raison d'effets secondaires chez 1.9% des patients. Les effets indésirables les plus communs lors d'essais cliniques contrôlés étaient : l'œdème (8.9%), et les céphalées (8.3%).

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec une incidence de $\geq 0.5\%$ lors du programme d'essais cliniques contrôlés (n=805):

Système Cardiovasculaire: œdème (8.9%), palpitations (2.0%), tachycardie (0.7%), étourdissements orthostatiques (0.5%).

Peau et Phanères: prurit (0.7%).

Appareil Musculo-squelettique: crampes musculaires (0.5%).

Système Nerveux Central et Périphérique: céphalées (8.3%), étourdissements (3.0%), paresthésie (0.5%).

Système Nerveux Autonome: bouffées vasomotrices (3.1%), hyperhidrose (0.9%), sécheresse buccale (0.7%).

Fonctions Psychiques: somnolence (1.4%).

Appareil Digestif: nausées (2.4%), douleurs abdominales (1.1%), dyspepsie (0.6%), constipation (0.5%).

Général: fatigue (4.1%), douleurs (0.5%).

ANGINE

Lors d'essais cliniques contrôlés chez 909 patients angineux traités avec le bésylate d'Amlodipine, des effets indésirables ont été signalés chez 30.5% des patients et ont nécessités l'interruption du traitement en raison d'effets secondaires chez 0.6% des patients. Les effets indésirables les plus communs signalés lors des essais cliniques contrôlés étaient : œdème (9.9%) et céphalées (7.8%).

Les effets indésirables suivants se sont produits à une incidence de $\geq 0.5\%$ lors du programme d'essais cliniques contrôlés (n=909);

Système Cardiovasculaire: œdème (9.9%), palpitations (2.0%), étourdissements orthostatiques (0.6%).

Peau et Phanères: éruptions cutanées (1.0%), prurit (0.8%).

Appareil Musculo-squelettique: crampes musculaires (1.0%).

Système Nerveux Central et Périphérique: céphalées (7.8%), étourdissements (4.5%), paresthésie (1.0%), 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%), douleurs abdominales (2.2%), dyspepsie (1.4%), diarrhée (1.1%), flatulence (1.0%), constipation (0.9%).

Système Respiratoire: dyspnée (1.1%).

Organes Sensoriels: vision anormale (1.3%), acouphènes (0.6%).

Général: fatigue (4.8%), douleurs (1.0%), asthénie (1.0%).

L'innocuité du bésylate d'Amlodipine a été évaluée chez environ 11,000 patients hypertendus et angineux. Les événements suivants se sont produits chez $<1\%$ mais $>0.1\%$ des patients lors d'études cliniques de comparaison (comparaison à double-insu vs placebo agents actifs; n = 2,615) ou sous des conditions d'essais ouverts ou d'expérience de marketing où une relation causale demeure incertaine.

Système Cardiovasculaire: arythmie (incluant la tachycardie ventriculaire et les fibrillations auriculaires), bradycardie, hypotension, ischémie périphérique, syncope, tachycardie, étourdissements orthostatiques, hypotension orthostatique, vasculite.

Système Nerveux Central et Périphérique: hypoesthésie, neuropathie périphérique, tremblements, vertige.

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

Général: réactions allergiques, asthénie⁺, lombalgie, bouffées vasomotrices, malaise, frissons, gain de poids.

Système Musculo-squelettique: arthralgie, arthrose, myalgie.

Fonctions Psychiques: troubles sexuels (hommes⁺ et femmes), insomnie, nervosité, dépression, rêves étranges, anxiété, dépersonnalisation.

Système Respiratoire: épistaxis.

Peau et Phanère: prurit⁺, éruptions cutanées érythèmes, éruptions maculopapuleuses, érythème polymorphe.

Organes Sensoriels: conjonctivite, diplopie, douleurs oculaires, acouphènes.

Système Urinaire: pollakiurie, troubles de la miction, nycturie.

Système Nerveux Autonome: sécheresse buccale, hyperhidrose.

Métabolisme et Nutrition: hyperglycémie, soif.

Hématopoïèse: leucopénie, purpura, thrombopénie.

⁺Ces événements se sont produits chez moins de 1% lors d'essais cliniques contrôlés avec placebo, mais l'incidence de ces effets secondaires se situait entre 1% et 2% durant toutes les études à doses multiples.

Les événements suivants se sont produits 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.

Des cas isolés d'angio-oedème ont été rapportés. L'angio-oedème peut être accompagnée de difficultés respiratoires.

Lors de l'expérience après mise en marché, des cas d'ictère et d'élévation du taux des enzymes hépatiques (pertinente à une cholestase ou une hépatite) ont été signalés en association avec l'administration d'amlodipine, et se sont avérés assez graves dans certains cas pour nécessiter une hospitalisation.

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par le biais de l'un des 3 moyens suivants:

Signalement en ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Sans frais au 1-866-234-2345

Complétez un Formulaire de Signalement Canada Vigilance et:

- Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, or

- Postez au: Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Localisateur Postal 0701D

Ottawa, ON K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de Signalement Canada Vigilance et les directives pour le signalement d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffect™ Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

NOTE: Si vous avez besoin d'informations relatives à la gestion des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive entraînant une hypotension marquée et prolongée et possiblement une tachycardie réflexe. Chez l'humain, l'expérience de surdosage de bésylate d'Amlodipine est limitée. Lorsque l'amlodipine a été ingérée à des doses de 105-250 mg, certains patients sont demeurés normotendus avec ou sans lavage gastrique, alors qu'un autre patient a souffert d'hypotension (90/50 mm Hg) qui s'est normalisée suite à la correction du volume plasmatique. Un patient ayant pris 70 mg d'amlodipine avec une benzodiazépine a développé un état de choc réfractaire au traitement et est décédé. Chez un enfant âgé de 19 ayant ingéré 30 mg d'amlodipine (environ 2 mg/kg), aucune évidence d'hypotension n'a été notée, mais une tachycardie (180 bpm) a été observée. Un sirop d'Ipéca a été administré 3.5 heures après l'ingestion, et lors d'observations subséquentes (nuit), aucune séquelle n'a été notée.

Traitement

Pour le traitement d'un surdosage suspecté de médicaments, contactez votre Centre Antipoison régional Immédiatement.

Une hypotension clinique significative causée par un surdosage nécessite un soutien cardiovasculaire actif, incluant la surveillance fréquente des fonctions cardiaques et respiratoires, l'élévation des membres, et la surveillance du volume circulant de fluides et de la diurèse. Un vasoconstricteur (tel que la norépinéphrine) peut s'avérer utile pour rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, à condition qu'il n'y ait aucune contre-indications. Puisque Septa-Amlodipine est activement lié aux protéines, l'hémodialyse ne sera pas d'une grande utilité. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut contribuer à renverser les effets du blocage des canaux calciques. La clairance de l'amlodipine est prolongée chez les patients âgés et chez les patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique. Puisque l'absorption de l'amlodipine s'effectue lentement, un lavage gastrique peut s'avérer bénéfique dans certains cas.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie doit être ajustée individuellement selon la tolérance du patient et sa réponse au traitement.

Pour l'hypotension et l'angine de poitrine, la posologie initiale recommandée pour Septa-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) est de 5 mg une fois par jour. Si nécessaire, la posologie peut être augmentée après 1 à 2 semaines à une dose maximale de 10 mg une fois par jour.

Utilisation chez les Patients Âgés ou les Patients souffrant d'Insuffisance Rénale

La posologie initiale recommandée pour les patients âgés de plus de 65 ans ou pour les patients souffrant d'insuffisance rénale est de 5 mg une fois par jour. Si requis, l'augmentation de la dose doit être effectuée graduellement et avec prudence (voir **PRÉCAUTIONS**).

Utilisation chez les Patients souffrant d'Insuffisance Hépatique

Les exigences de posologie n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Lorsque Septa-Amlodipine est administré chez ces patients, la posologie doit être prudemment et graduellement ajustée selon la tolérance et la réponse au traitement des patients. Une dose minimale de 2.5 mg une fois par jour doit être considérée (voir **MISES EN GARDE**).

Utilisation chez les Enfants

La posologie antihypertensive efficace par voie orale chez les patients âgés de 6 à 17 ans est de

2.5 mg à 5 mg une fois par jour. Les posologies supérieures à 5 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées; la posologie doit être déterminée selon le besoin médical des patients. Voir **MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

CHIMIE

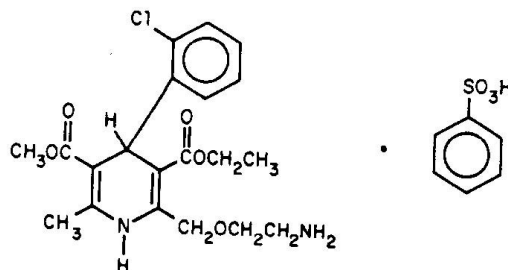
Marque Déposée: Comprimés de Septa-Amlodipine

Dénomination Bésylate d'amlodipine

Commune:

Dénomination Benzosulfonate de 3-Éthyl-5-méthyl-2-(2-aminoéthoxyméthyl)-4 (2-
Chimique: chlorophényl)- 1,4-dihydro-6 méthyl-3,5-
pyridinedicarboxylate.

Formule Développée:



Formule Moléculaire: $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

Poids Moléculaire: 567.1

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

Composition: Les comprimés de Septa-Amlodipine contiennent du bésylate d'amlodipine équivalent à 2.5 mg, 5 mg et 10 mg d'amlodipine par comprimé. Ils contiennent également les ingrédients non-médicinaux suivants: cellulose microcristalline, phosphate dicalcique anhydre, glycolate sodique d'amidon, dioxyde de silicium colloïdal, et stéarate de magnésium.

PRÉSENTATIONS DES POSOLOGIES

DISPONIBILITÉ

Septa-Amlodipine est disponible sous forme de comprimés blancs à blanc neutre contenant du bésylate d'amlodipine équivalent à 2.5 mg, 5.0 mg et 10 mg d'amlodipine par comprimé.

2.5mg: Disponible sous forme de comprimés blancs à blanc neutre, ronds, plats à bords biseautés, comportant l'inscription "211" sur un côté et aucune inscription sur l'autre côté.

5.0mg: Disponible sous forme de comprimés octogonaux blancs à blanc neutre, plats à bords biseautés, comportant l'inscription '210' et '5' d'un côté et aucune inscription de l'autre côté.

10.0mg: Disponible sous forme de comprimés octogonaux blancs à blanc neutre, plats à bords biseautés, comprenant l'inscription '209' et '10' d'un côté et aucune inscription de l'autre côté.

Offert dans des flacons blancs en polyéthylène de haute densité de 100, 250 et 500 comprimés de chaque force.

CONSERVATION

Conserver à une température de 15-30°C. Garder à l'abri de la lumière.

PHARMACOLOGIE

ANIMAL

a. Études In Vitro du Mécanisme d'Action

L'amlodipine a inhibé les contractions déclenchées par la dépolarisation sous l'effet des courants calciques et potassiques sur une aorte de rat. L'effet inhibiteur a été graduel. La puissance de l'amlodipine était 10 fois plus importante contre les réponses Ca^{2+} que contre les réponses K^{+} . Des études effectuées sur l'aorte du rat et sur l'artère coronaire du chien ont indiqué que l'amlodipine était un antagoniste de compétition. Les expériences par fixation d'un radioligand conçues pour caractériser les interactions de l'amlodipine avec les récepteurs des canaux calciques dans le cerveau des bovins et dans les membranes cardiaques du chien et du rat ont démontré que l'amlodipine interagit de façon compétitive et à haute affinité avec les récepteurs spécifiques des dihydropyridines (DHP).

L'amlodipine s'est révélée être en mesure de bloquer la constriction des artères coronaires et des artérioles en réponse au calcium, au potassium, à l'épinéphrine, à la sérotonine et à la thromboxane A_2 lors d'expériences effectuées sur des animaux de laboratoire et sur des vaisseaux coronaires humains in vitro.

Des expériences électrophysiologiques effectuées en utilisant des muscles papillaires isolés provenant des cœurs des cobayes ont confirmé que l'amlodipine était un bloqueur de canaux calciques hautement sélectif, qui inhibe les potentiels d'action cardiaque lents de façon non dépendante et sans aucun effet sur les canaux sodiques rapides.

Sur des cœurs de cobayes irrigués selon la méthode de Langendorff, l'amlodipine a démontré une activité inotropique négative, la concentration produisant une inhibition de 50% de la contraction cardiaque étant d'environ 10 fois plus importante (20.2 nM) que pour une inhibition de 50% de la contraction du muscle vasculaire (1.9 nM). Le médicament a affiché un effet chronotropique négatif (environ 20%) à une concentration de 50 nM, environ le double de celle requise pour une inhibition de 50% de la contraction cardiaque possédant la même préparation. 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. Activité Cardiovasculaire In Vivo

Chez les chiens anesthésiés, l'amlodipine (25 - 1600 µg/kg par voie intraveineuse) a exercé un puissant effet vasodilatateur sur les coronaires et les vaisseaux périphériques; les DE50 pour abaisser les résistances coronariennes et vasculaires périphériques 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, donc 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 aucun effet indésirable sur la conduction auriculo-ventriculaire d'après l'intervalle PR.

L'administration par voie 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), pouvant ainsi justifier la faible baisse de la tension artérielle (variation maximale de 25 %) obtenue après l'administration par voie orale.

c. Efficacité Antihypertensive - In Vivo

L'amlodipine a entraîné une baisse proportionnelle à la dose de la tension artérielle chez des rats naturellement hypertendus (RNH) suite à l'administration par voie orale. L'effet antihypertenseur a été maintenu pour au moins 6 heures après chacune des 3 doses utilisées (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 les RNH matures recevant de l'amlodipine pour 8 semaines, un effet antihypertenseur marqué était évident au jour 2 et a atteint le maximum au jour 5. Cet effet a été maintenu pour le reste de la période de traitement, sans aucune modification à la fréquence cardiaque. De plus, les animaux traités ont démontré une

légère réduction (mais significative statistiquement) du poids ventriculaire et une élévation marquée de l'activité plasmatique rénale.

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.

Le début d'action lent et les effets antihypertenseurs à long terme de l'amlodipine ont été confirmés chez les chiens conscients atteints d'hypertension d'origine rénale, pour lesquels la tension artérielle a été enregistrée de façon continue pendant 24 heures.

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) et chez des rats naturellement hypertendus (RNH), l'amlodipine a entraîné une hausse de la diurèse et de la natriurie. Un effet diurétique a également été observé chez les chiens conscients ou anesthésiés hyperhydratés, traités avec de faibles doses par voie intraveineuse (inférieures à 0.4 mg/kg) d'amlodipine; les augmentations de la kaliurie n'ont pas été significatives. De plus, chez les rats conscients, l'amlodipine a produit une réduction proportionnelle à la dose de la sécrétion basale d'acide gastrique et une légère, mais combien significative, réduction 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 Aiguë - Amlodipine (sous forme de maléate à moins d'indications contraires)

Espèces	Sexe	Voie	LD ₅₀	Portée des Doses Létales (mg/kg)	
			Base/mg/kg	Aucun Décès	Tous les Décès
Souris	M	Per os	N.D.	10	40
	F	Per os	N.D.	10	40
	M	Intraveineuse	N.D.	2.5	10
	F	Intraveineuse	N.D.	2.5	10
Rats	M	Per os	150	2/10 à 100	400
	F	Per os	140	2/10 à 100	250
	M	Intraveineuse	N.D.	1	10
	F	Intraveineuse	N.D.	1	10
Rats*	M	Per os	393**		
	F	Per os	686**		

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

** Sel de Bésylate

+ Chiens de Interfauna, France

++ Chiens du Japon

N.D. Non Déterminé: Le résultat n'a pas permis le calcul des valeurs LD₅₀. Ainsi, la portée des doses létales est donnée.

i.v Voie intraveineuse

per os Voie orale

Les principaux signes cliniques émanant des études par voie orale étaient la somnolence, une réduction des mouvements spontanés, et pour les rats, la salivation, la dyspnée, le ptosis, le larmoiement, le blêmissment, la cyanose, un pelage rude, un gonflement abdominal, et éventuellement le coma. Après une injection par voie intraveineuse, les animaux sont décédés rapidement, affichant seulement de la somnolence, de la tachypnée ou du ptosis.

TOXICOLOGIE

ESPÈCES	VOIE	DOSE Base mg/kg/jour	ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)					
Chien	Orale (gavage)	4 8 16	2 M	Dose Unique	<p>À tous les niveaux de dose: Vasodilation et augmentations de niveaux plasmatique d'aldostérone.</p> <p>À 4 mg/kg: Tachycardie compensatoire.</p> <p>À 8 mg/kg: Chez 1 chien sur 2, vomissements, sédation, détresse respiratoire et diarrhée 48 heures post-dose; normal au jour 5. Tachycardie compensatoire.</p> <p>À 16 mg/kg: Agonie avec hypothermie en 24 heures; la faible tension artérielle est retournée à la normale en 2-6 jours; hausse passagère de la fréquence cardiaque.</p> <p>L'Examen Histologique démontre une congestion, de l'oedème et des hémorragies de la paroi auriculaire droite chez 2 chiens à mg/kg. L'hémorragie de la paroi auriculaire droite correspond aux lésions auriculaires droites observées dans les études à long terme sur l'amlodipine et d'autres vasodilatateurs (voir toxicité à long terme). Un des 2 chiens a démontré une fibrose du ventricule gauche dans la région sous-endocardique et le muscle papillaire postérieure, à chaque dose.</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 sur 7 à 7 mg/kg. Réduction des mouvements spontanés et rougeur de la conjonctive palpébrale et de la cavité buccale.</p> <p>À 7 mg/kg: 1 femelle vomissant: 1 mâle en hypothermie, en décubitus.</p> <p>Hématologie/Chimisme Clinique: Hausse de WBC et BUN à 10 et 5 mg/kg (mâles).</p> <p>La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</p>

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE					
Souris	Orale (diète)	0 2.5 5 10	10 M 10 F	2 Mois	<p>À 10 mg/kg/jour: Les souris sont décédées durant la semaine 2 de l'étude.</p> <p>À 5 mg/kg/jour (mâles et femelles) et 2.5 mg/kg/jour (mâles): Hausse de la consommation d'eau.</p> <p>À 5 mg/kg/jour -Pathologie: Hausse du poids du cœur et du foie associée au médicament.</p>
Rat (Étude Japonaise)	Orale (gavage)	0 4 16 32 64	12 M 12 F	1 Mois	<p>À 64 mg/kg/jour: Tous les rats sont décédés à l'intérieur de 9 jours.</p> <p>À 32 mg/kg/jour: 12/24 rats décédés; diminution de la consommation alimentaire, croissance de l'inhibition, ptosis, réduction des mouvements spontanés.</p> <p>À 16 et 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. 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 a aussi été notée.</p>

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat (Étude Japonaise)	Orale (gavage)	0 2 7 21	16 M 16 F	3 Mois suivis par 1 mois de sevrage au médicament	<p><u>21 mg/kg/jour:</u> Salivation, croissance de l'inhibition, augmentation du BUN, augmentation du volume urinaire, 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> une dilation du petit intestin sans lésions morphologiques a été notée.</p> <p><u>à 7 mg/kg/jour:</u> Altérations de l'excrétion urinaire des électrolytes. Aucun effet relié au médicament à la fin de la période de retrait de 1 mois.</p>
Rat	Orale (gavage)	0 2.5 5 10	20 M 20 F	6 Mois	<p><u>À tous les niveaux posologiques:</u> Effets rénaux: augmentation du volume urinaire et/ou de l'excrétion Na/K/Cl, diminution de la concentration plasmatique Na/K et/ou Ca/Cl et augmentation de l'urée; <u>Post-mortem:</u> Augmentation du poids du cœur.</p> <p><u>À 10 mg/kg/jour:</u> Effets rénaux: augmentation du poids des reins.</p> <p><u>Histopathologie:</u> Épaississement de la zone glomérulée à 5 et 10 mg/kg/jour.</p>

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat (Étude Japonaise)	Orale (gavage)	1.4 7 18	30 M 30 F	12 Mois (sacrifice intérim de 5 animaux/sexes/groupe après 6 mois)	<p><u>Mortalité:</u> 3 rats (2 mâles et 1 femelle) à 18 mg/kg/jour.</p> <p>à 18 mg/kg/jour: Salivation, croissance de l'inhibition; Effets rénaux: augmentation du volume urinaire avec augmentation de l'excrétion des électrolytes et diminution des électrolytes sériques; augmentation du BUN.</p> <p>à 7 mg/kg/jour: Croissance de l'inhibition (mâles); Effets rénaux: Augmentation du volume urinaire et de l'excrétion des électrolytes.</p> <p><u>Post-mortem:</u> Augmentation du poids des surrénales (à 18/mg/kg), augmentation du poids relatif du cœur (18 et 7 mg/kg), dilatation du petit intestin sans modification morphologique (18 mg/kg).</p> <p><u>Histopathologie</u> –</p> <p><u>Observation Principale:</u> Hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales (18 et 7 mg/kg).</p>

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Chien	Orale (gavage)	0.5 à 4	2 M 2 F	Étude Supplémentaire de 10 Jours avec hausse graduelle de la dose (0,5 mg/kg/ jour)	À 4 mg/kg: Décès de tous les chiens (4/4) précédé par une baisse de la tension artérielle systolique, de bradycardie, de troubles du rythme et de la conduction cardiaque chez 3 chiens. Les signes cliniques incluaient une peau blême, de l'hypothermie et de la prostration. <u>Histopathologie:</u> foyers de nécrose myocytaire et vacuolisation sarcoplasmique dans le ventricule gauche, les muscles papillaires et les oreillettes; congestion et/ou 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	À tous les niveaux <u>posologiques:</u> Augmentation du volume urinaire et de l'excrétion urinaire des électrolytes (non reliés à la dose). Réduction de la tension artérielle et augmentation de la

					<p>fréquence cardiaque. <u>À 1 mg/kg/jour -</u> <u>Pathologie:</u> Augmentation du poids relatif du cœur chez 4/6 chiens, des lésions inflammatoires sur la paroi de l'oreillette droite ont été observées, ce qui était considéré comme la conséquence de modifications hémodynamiques excessives.</p>
Chien	Orale	0 0.125 0.25 0.5	4 M 4 F	12 Mois	<p><u>À 0.5 mg/kg/jour:</u> Réduction de la tension artérielle et augmentation de la fréquence cardiaque; augmentation du volume urinaire et de l'excrétion urinaire des électrolytes (femelles). <u>À 0.5 mg/kg/jour -</u> <u>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.</p>

EFFET MUTAGÈNE

Étude	Espèce	Dose	Voie	Observations Majeures
Test de Ames (modifié) Analyse Quantitative sur Gélose (QAP) et Activation Métabolique (MA) avec Microsomes Hépatiques	<u>Salmonella typhimurium</u> : Souches TA 1535, TA 1537, TA 98 and TA 100.	10-0.02 mg/boîte de Pétri (QAP) 0.2-0.0005 mg/boîte de Pétri (MA)	<u>In-vitro</u>	Aucune évidence de mutations fréquentes.
<u>Tests Cytogénétiques In-vitro</u>	Moelle osseuse de souris	20 mg/kg dose unique 10mg/kg/jour pour 5 jours	<u>In-vivo</u> Per os Sous-cutané	Aucune indication de cassure chromosomique ni d'effet mutagène observés.
<u>Tests Cytogénétiques In-Vitro</u> Avec ou sans Activation Métabolique [enzymes microsomiques de foies de rat (S-9)]	Lymphocytes humains	Sans activation métabolique: 0.01 to 1000 µg/MI milieu de culture avec Activation Métabolique 1.0 à 25µg/MI milieu de culture	<u>In-vitro</u>	<u>Non-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> : Aucune activité clastique due au médicament aux doses ≤ 10 µg/mL observée. Aux doses plus élevées, il y a eu inhibition mitotique.
Analyse Quantitative sur Gélose (QAP) de l'Urine de Sourie	<u>Salmonella typhimurium</u> Souches: TA 1535, TA 1537, TA 98 and TA 100.	0, 1, 10 et 20 mg/kg	<u>In-vivo</u> Per os	Aucune incidence d'excrétion mutagène.
Épreuve de Mutation Génétique L 5178Y/TK ± avec et sans fraction hépatique S-9	Cellules Lymphomateuses de souris	1.2 – 38 µg/ml	<u>In-vitro</u>	Aucune évidence d'activité mutationnelle génétique.

CARCINOGENÈSE

Aucune évidence d'effet carcinogène lorsque l'amlodipine a été administrée dans la diète pour

une période allant jusqu'à 24 mois chez les rats, pour une posologie allant jusqu'à 2.5 mg/kg/jour. L'amlodipine a également été administrée pour une période allant jusqu'à 24 mois d'administration diététique chez les souris, à des doses allant jusqu'à 2.5 mg/kg/jour et aucune évidence de carcinogenèse n'a été observée.

REPRODUCTION ET TERATOLOGIE

Espèces	Voie	Dose base/mg/kg/jour	Animaux par Dose	Durée	Observations
Fertilité					
Rat (SD) (Étude Japonaise)	Orale (gavage)	0 1.4 7 18	24 M + 24 F	Mâles: 71 jours avant et durant l'accouplement. Femelles: 14 jours avant et durant l'accouplement 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	Jours 6-15 avant l'insémination. Hystérectomies le jour 20 de la gestation.	Aucun effet n'a été observé.
Rat (SD) Étude Japonaise	Orale (gavage)	0 3 7 18	34 F	Jours 7-17 avant l'insémination. ^{2/3} des femelles sacrifiées le jour 21 de la gestation. Suivi par la génération F1.	Aucun effet n'a été observé, excepté pour les femelles. À 18 mg/kg: Réduction de l'alimentation et gain de poids.
Lapin (Blanc Japonais) Étude Japonaise	Orale	0 3 7 18	18 or 19 F	Jour 6 à jour 18 de la gestation.	À 18 et 7 mg/kg: Réduction 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.
Péri- et Post-Natal					
Rat (SD) Étude Japonaise	Orale (gavage)	0 1.4 2.8 7.0	25 F	Jour 17 de la gestation à jour 21 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 rejets 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 β -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.