

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrBio-AMLODIPINE**

**Comprimés de bésylate d'amlodipine, Norme maison**

**2,5 mg, 5 mg et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine)**

**Antihypertenseur et antiangineux**

Biomed Pharma  
1B-9450 Boulevard Langelier  
Montréal, Québec H1P 3H8  
Canada.

**Date de révision:**  
Le 13 septembre 2021

**Numéro de contrôle : 255629**

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	24
TOXICOLOGIE .....	26
RÉFÉRENCES .....	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	35

## Pr Bio-AMLODIPINE

Comprimés de bésylate d'amlodipine, Norme maison

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 2,5 mg, 5 mg et 10 mg	Silice colloïdale, phosphate dicalcique anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

##### Hypertension

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

On a constaté que l'association de bésylate d'amlodipine à un diurétique, un bêtabloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est compatible et qu'elle produit un effet antihypertenseur additif.

##### Angine chronique stable

Bio-AMLODIPINE 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 tenter d'associer Bio-AMLODIPINE avec un bêtabloquant pour traiter les patients atteints d'angine chronique stable dont la fonction ventriculaire est normale. Lorsqu'on établit un tel traitement, par contre, on doit prendre soin de surveiller de près la tension artérielle, car une telle association peut causer de l'hypotension.

##### **Personnes âgées (≥65 ans) :**

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

##### **Enfants (de 6 à 17 ans) :**

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

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

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

Bio-AMLODIPINE (bésylate d'amlodipine) est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou aux autres dihydropyridines\* ainsi que chez les patients qui présentent une hypotension grave (moins de 90 mm Hg en systolique).

\* Le bésylate d'amlodipine est un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines.

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

Bio-AMLODIPINE est également contre-indiqué chez les patients qui présentent :

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

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**Retrait des bêtabloquants :** Bio-AMLODIPINE n'assure aucune protection contre les dangers du retrait brusque d'un bêtabloquant. Un tel retrait doit donc se faire en réduisant graduellement la dose du bêtabloquant.

### **Cardiovasculaire**

**Intensification de l'angine de poitrine et/ou infarctus du myocarde :** En de rares occasions, certains patients, particulièrement en présence d'une coronaropathie obstructive grave, ont vu augmenter la fréquence, la durée et/ou la gravité de leur angine de poitrine ou ont subi un infarctus aigu du myocarde dès le début d'un traitement par un antagoniste du calcium ou après une augmentation de la dose. Le mécanisme sous-jacent de cet effet n'a pas été élucidé.

**Administration dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive :** Malgré le fait qu'en général, il est recommandé de faire preuve de prudence quand on administre un inhibiteur calcique à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, 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 ces patients. Même si une bonne proportion des participants à ces essais avait des antécédents de cardiopathie ischémique, d'angine de poitrine ou d'hypertension, ces

essais n'avaient pas pour but d'évaluer le traitement de l'angine de poitrine ou de l'hypertension chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque en concomitance.

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

**Hypotension :** Bio-AMLODIPINE peut, à l'occasion, précipiter une hypotension 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 reconnus pour leur effet hypotenseur.

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

#### **Hépatique/Biliaire/Pancréatique**

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

#### **Administration dans les cas d'atteinte ou d'insuffisance hépatique graves :**

Étant donné que le bésylate d'amlodipine est fortement métabolisé par le foie et que sa demi-vie d'élimination plasmatique ( $t_{1/2}$ ) est de 56 heures chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique, on doit l'administrer avec prudence et à des doses réduites en présence d'un dysfonctionnement hépatique grave (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique**). Un réglage graduel de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

#### **Emploi concomitant avec des inhibiteurs puissants de la CYP 3A4 :**

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

Les résultats d'une étude d'observation ont mis en évidence un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë chez les patients âgés (> 65 ans) lorsque l'amlodipine est administrée

avec la clarithromycine comparativement à son emploi avec l'azithromycine (rapport de cotes pour l'amlodipine = 1,61; IC à 95 % :1,29-2,02).

**Santé sexuelle :** Des changements biochimiques réversibles touchant la tête des spermatozoïdes ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur calcique. Des données portent cependant à croire qu'il y aurait un effet indésirable sur la fertilité des rats mâles (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie).

### **Populations particulières**

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

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

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

**Administration aux enfants (0 à 17 ans) :** L'administration de Bio-AMLODIPINE chez l'enfant de moins de 6 ans n'est pas recommandée, car on n'a pas encore établi son innocuité ni son efficacité dans ce groupe d'âge.

Aucune étude de plus de 8 semaines n'a été menée chez les enfants de 6 à 17 ans pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'amlodipine dans le traitement de l'hypertension. 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 aux personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** Chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans), la clairance de l'amlodipine diminue, ce qui entraîne une hausse de l'ASC (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Pharmacocinétique**). Dans les essais cliniques, la fréquence des réactions indésirables observées chez les patients âgés s'est révélée supérieure de 6 % environ à celle des patients plus jeunes ( $< 65$  ans). Ces réactions indésirables comprenaient l'œdème, les crampes musculaires et les étourdissements. On devrait donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre Bio-AMLODIPINE à des patients âgés. On recommande d'ajuster la posologie en conséquence (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables au médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et en estimer la fréquence.*

On a administré des comprimés de bésylate d'amlodipine à 1 714 patients (805 hypertendus et 909 angineux) lors d'essais cliniques (versus un placebo seul et avec d'autres contrôles actifs). La plupart des effets indésirables signalés au cours du traitement ont été d'intensité légère ou modérée.

#### HYPERTENSION

Dans les essais cliniques contrôlés où l'on a administré du 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 réactions indésirables les plus fréquentes ont été l'œdème (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 contrôlés (n = 805) :

Appareil cardiovasculaire : œdème (8,9 %), palpitations (2,0 %), tachycardie (0,7 %), étourdissements orthostatiques (0,5 %).

Peau et phanères : prurit (0,7 %).

Appareil locomoteur : crampes musculaires (0,5 %).

Systèmes nerveux central et périphérique : céphalées (8,3 %), étourdissements (3 %), paresthésie (0,5 %).

Système nerveux autonome : bouffées vasomotrices (3,1 %), hyperhidrose (0,9 %), sécheresse de la bouche (0,7 %).

Fonctions psychiques : somnolence (1,4 %).

Appareil digestif : nausées (2,4 %), douleur abdominale (1,1 %), dyspepsie (0,6 %), constipation (0,5 %).

D'ordre général : fatigue (4,1 %), douleur (0,5 %).

## ANGINE DE POITRINE

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

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées à une fréquence  $\geq 0,5$  % au cours du programme d'essais cliniques contrôlés (n = 909) :

Appareil cardiovasculaire : œdème (9,9 %), palpitations (2 %), étourdissements orthostatiques (0,6 %).

Peau et phanères : éruption cutanée (1 %), prurit (0,8 %).

Appareil locomoteur : crampes musculaires (1,0 %).

Systèmes nerveux central et périphérique : céphalées (7,8 %), étourdissements (4,5 %), paresthésies (1 %), hypoesthésie (0,9 %).

Système nerveux autonome : bouffées vasomotrices (1,9 %).

Fonctions psychiques : somnolence (1,2 %), insomnie (0,9 %), nervosité (0,7 %).

Appareil digestif : nausées (4,2 %), douleur abdominale (2,2 %), dyspepsie (1,4 %), diarrhée (1,1 %), flatulences (1 %), constipation (0,9 %).

Appareil respiratoire : dyspnée (1,1 %).

Organes sensoriels : troubles de la vision (1,3 %), acouphènes (0,6 %).

D'ordre général : fatigue (4,8 %), douleur (1 %), asthénie (1 %).

### **Effets indésirables moins courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

On a évalué l'innocuité du 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 comparatifs (en mode à double insu, comparativement à un placebo ou à d'autres médicaments actifs; n = 2 615) ou encore, au cours d'essais ouverts ou lors de la mise en marché, où 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 et douleur thoracique.

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



Appareil digestif : anorexie, constipation, dysphagie, vomissements, hyperplasie gingivale, modifications des habitudes intestinales et dyspepsie.

D'ordre général : réaction allergique, asthénie<sup>+</sup>, lombalgie, douleur, bouffées vasomotrices, malaise, frissons et gain ou perte de poids.

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrose, myalgie et crampes musculaires.

Fonctions psychiques : troubles sexuels (homme<sup>+</sup> et femme), insomnie, nervosité, dépression, rêves étranges, anxiété, dépersonnalisation et modification de l'humeur.

Appareil respiratoire : dyspnée, épistaxis.

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

Organes sensoriels : conjonctivite, diplopie, douleur oculaire, troubles de la vue et acouphènes.

Appareil urinaire : polyurie, troubles de la miction et nycturie.

Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche et hyperhidrose.

Métabolisme et nutrition : hyperglycémie, soif.

Hématopoïèse : leucopénie, purpura et thrombopénie.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie et dysfonction érectile.

<sup>+</sup> Ces effets sont survenus chez moins de 1 % des patients lors des essais contrôlés par placebo, mais leur fréquence se situait 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, alopécie\*, fasciculations, ataxie, hypertonie\*, migraine, apathie, amnésie, gastrite\*, pancréatite\*, augmentation de l'appétit, toux\*, rhinite\*, parosmie, dysgueusie\* et xérophtalmie.

\* Ces effets ont également été observés après la commercialisation du produit.

On a rapporté des cas isolés d'œdème angioneurotique (œdème de Quincke). L'œdème angioneurotique peut être accompagné de difficultés à respirer.

### **Réactions indésirables du médicament après sa mise en marché**

Après sa mise en marché, des cas de jaunisse et d'élévation du taux des enzymes hépatiques (évoquant principalement une cholestase ou une hépatite), dont certains suffisamment graves pour justifier une hospitalisation, ont été signalés en association avec l'utilisation de l'amlodipine.

Des rapports de pharmacovigilance font aussi état de troubles extrapyramidaux causés par l'amlodipine.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Comme pour tout autre médicament, on doit faire preuve de prudence quand on traite des patients qui prennent 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. Lorsqu'on amorce ou qu'on interrompt l'administration concomitante d'amlodipine, il peut s'avérer 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, surtout dans les cas d'atteinte rénale ou hépatique.

### Interactions médicament-médicament

**Tableau 1 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

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

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

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
inducteurs du cytochrome P450, on retrouve le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine		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.	en concomitance avec un inducteur de la CYP3A4; il peut être nécessaire de modifier la posologie pour maintenir l'efficacité du médicament. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.
Médicaments qui sont reconnus comme étant biotransformés par le cytochrome P450 (benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone et théophylline)	T	L'amlodipine a un faible taux d'élimination hépatique (faible effet de premier passage) et, par conséquent, 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 font compétition ou exercent un effet inhibiteur au système du cytochrome P450.	
Cimétidine, warfarine, digoxine	EC	Les études sur les interactions pharmacocinétiques avec l'amlodipine menées chez des volontaires sains ont révélé que la cimétidine n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'amlodipine et que l'amlodipine n'a pas	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		modifié l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine ni la concentration sérique de la digoxine ou sa clairance rénale.	
Antiacides	EC	L'administration concomitante de Maalox (hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium) chez 24 sujets n'a pas eu d'effet sur le devenir d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine.	
Bêtabloquants	T	L'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur des bêtabloquants.	Quand on administre un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques en concomitance avec Bio-AMLODIPINE, on doit surveiller attentivement le patient, car la baisse de la résistance vasculaire produite par l'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur du bêtabloquant.
Sildénafil	EC	Une dose unique de 100 mg de sildénafil (Viagra) chez des sujets atteints d'hypertension essentielle n'a eu aucun effet sur l'ASC 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	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		tension systolique et de 7 mmHg pour la tension diastolique.	
Atorvastatine	EC	Chez des volontaires sains, l'administration en concomitance de doses multiples de 10 mg de bésylate d'amlodipine et de 80 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet notable sur l'ASC (augmentation moyenne de 18 %), la C <sub>max</sub> ni le T <sub>max</sub> de l'atorvastatine.	Une surveillance étroite est requise.
Simvastatine	EC	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg de bésylate d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a provoqué une hausse de 77 % de l'exposition à la simvastatine par comparaison à l'administration de simvastatine seule.	Il faut limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients traités par l'amlodipine.
Cyclosporine	EC	À l'exception d'une étude menée chez des sujets ayant subi une transplantation rénale, aucune autre étude sur les interactions entre la cyclosporine et l'amlodipine n'a été réalisée chez des volontaires sains ni chez d'autres populations. Une étude prospective menée chez des patients hypertendus ayant subi une greffe rénale (n = 11) a révélé une	Il faut envisager de surveiller la concentration de cyclosporine chez les patients ayant subi une transplantation rénale qui sont traités par l'amlodipine.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		hausse d'environ 40 % de la concentration minimale de cyclosporine lors de son administration concomitante avec l'amlodipine.	
Tacrolimus	E	Il se peut que la concentration sanguine de tacrolimus augmente lorsque celui-ci est administré en association avec l'amlodipine.	Afin d'éviter les effets toxiques du tacrolimus, il faut surveiller sa concentration sanguine et en régler la dose au besoin chez les patients qui prennent aussi de l'amlodipine.
Inhibiteurs de la cible fonctionnelle de la rapamycine (mTOR)	EC T	Les inhibiteurs de la mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats de la CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur de la CYP3A. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la mTOR et d'amlodipine peut augmenter l'exposition à l'inhibiteur de la mTOR.	
Dantrolène	T	Une fibrillation ventriculaire mortelle et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie chez des animaux après l'administration concomitante de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse.	Étant donné le risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques telle l'amlodipine aux patients prédisposés à l'hyperthermie maligne ainsi que pour la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

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

## **Interactions médicament-aliment**

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

## **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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

### **Posologie recommandée et ajustement de la dose**

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

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

**Administration dans les cas de dysfonction hépatique :** La posologie du médicament n'a pas été établie chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique. Lorsqu'on administre Bio-AMLODIPINE à ces patients, on doit régler soigneusement la posologie en augmentant graduellement la dose en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au traitement. On devrait envisager la possibilité d'amorcer le traitement avec une dose plus faible de 2,5 mg, 1 fois par jour



(voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

## **SURDOSAGE**

**Symptômes :** Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive entraînant une hypotension marquée, qui peut se prolonger, et possiblement, une tachycardie réflexe. Chez l'humain, les cas de surdosage par le bésylate d'amlodipine sont rares. Le lavage gastrique peut parfois être utile. Chez des volontaires sains, l'administration de charbon dans les 2 heures suivant la prise de 10 mg d'amlodipine a ralenti la vitesse d'absorption de cette dernière. Un patient qui avait absorbé 70 mg d'amlodipine et une benzodiazépine est tombé en état de choc qui 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 :**

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 le bésylate d'amlodipine 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 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. Puisque l'absorption de l'amlodipine se fait lentement, le lavage d'estomac peut parfois s'avérer utile.

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

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

### **Mode d'action**

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

On croit que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est relié à leur action spécifique sur la cellule qui consiste à inhiber de façon sélective le passage transmembranaire des ions calcium dans

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

- A. **Hypertension** L'amlodipine abaisse la tension artérielle en entraînant une vasodilatation artérielle périphérique et en réduisant la résistance vasculaire.
- B. **Angine de poitrine** On n'a pas entièrement élucidé le mode d'action par lequel l'amlodipine soulage l'angine de poitrine. L'amlodipine est un vasodilatateur des artères et des artérioles périphériques. Elle abaisse donc la résistance vasculaire totale, réduisant ainsi la charge de travail du cœur (postcharge). On croit que cette réduction de la postcharge atténue l'ischémie et soulage l'angine d'effort en diminuant les besoins en oxygène du myocarde ainsi que sa consommation d'oxygène.

### **Pharmacodynamie**

**Hémodynamique :** Après l'administration des doses recommandées chez l'hypertendu, l'amlodipine produit une vasodilatation qui entraîne des baisses de la tension artérielle en décubitus et en station debout. Ces baisses de la tension artérielle ne s'associent à aucune 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 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 concentration plasmatique. Étant donné que l'amlodipine entraîne une vasodilatation graduelle, on a rarement rapporté des cas d'hypotension aiguë avec son administration orale. Chez les sujets normotendus souffrant d'angine de poitrine, l'amlodipine ne s'est associée à aucune baisse de la tension artérielle ni à aucune altération de la fréquence cardiaque d'importance clinique.

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

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

**Effets électrophysiologiques :** L'amlodipine n'altère pas le fonctionnement du nœud sinusal ni la conduction auriculoventriculaire chez l'animal sain ni chez l'humain. Chez les patients atteints

d'angine chronique stable, l'administration intraveineuse de 10 mg d'amlodipine suivie d'une autre dose de 10 mg après un intervalle de 30 minutes a entraîné une vasodilatation périphérique et une baisse de la postcharge, sans altérer de façon marquée la conduction dans les intervalles AH et HV ni la période réfractaire du nœud sinusal après chaque stimulation. On a obtenu des résultats semblables chez des patients qui recevaient de l'amlodipine en concomitance avec 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 du bésylate d'amlodipine à raison de 2,5 mg ou 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 mm Hg 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 chez l'enfant. En outre, les effets à long terme de l'amlodipine sur la croissance et le développement, la croissance du myocarde et les muscles lisses vasculaires n'ont pas été étudiés.

## **Pharmacocinétique**

**Absorption :** 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.

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

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

## **Populations et affections particulières**

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<sub>0-∞</sub> 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.

**Pédiatrie :** On a mené deux études pour évaluer l'emploi du bésylate d'amlodipine chez les enfants.

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

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 mm Hg (n = 51); filles, -8,9 mm Hg (n = 32); amlodipine à 5,0 mg : garçons, -6,6 mm Hg (n = 63); filles, -14,0 mm Hg (n = 23); placebo : garçons, -2,5 mm Hg (n = 54), filles, -3,8 mm Hg (n = 33).

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas altérée de façon significative par une insuffisance rénale. 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.

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

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

**Administration dans les cas d'atteinte ou d'insuffisance hépatique graves :**

Étant donné que le bésylate d'amlodipine est fortement métabolisée par le foie et que sa demi-vie d'élimination plasmatique (t<sub>1/2</sub>) est de 56 heures chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique, on doit l'administrer avec prudence et à des doses réduites en présence d'un dysfonctionnement hépatique grave (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique**). Un réglage graduel de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Bio-AMLODIPINE est présenté en comprimé blanc à blanc cassé renfermant une quantité de bésylate d'amlodipine équivalente à 2,5 mg, à 5 mg ou à 10 mg d'amlodipine par comprimé.

**2,5 mg :** Présenté sous forme de comprimé blanc à blanc cassé, rond et plat aux rebords biseautés avec « 211 » gravé sur une face et rien sur l'autre. Offert en flacons en polyéthylène à haute densité blancs de 100 comprimés.

**5 mg :** Présenté sous forme de comprimé blanc à blanc cassé, de forme octogonale, plat aux rebords biseautés avec rainure et portant la gravure « 210 » et « 5 » sur une face et rien sur l'autre. Offert en flacons en polyéthylène à haute densité blancs de 100 et de 500 comprimés.

**10 mg :** Présenté sous forme de comprimé blanc à blanc cassé, de forme octogonale, plat aux rebords biseautés, portant la gravure « 209 » et « 10 » sur une face et rien sur l'autre. Offert en flacons en polyéthylène à haute densité blancs de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés Bio-AMLODIPINE renferment une quantité de bésylate d'amlodipine équivalente à 2,5 mg, à 5 mg et à 10 mg d'amlodipine par comprimé.

Les comprimés contiennent également les ingrédients non-médicinaux suivants : cellulose microcristalline, phosphate dicalcique anhydre, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale, et stéarate de magnésium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

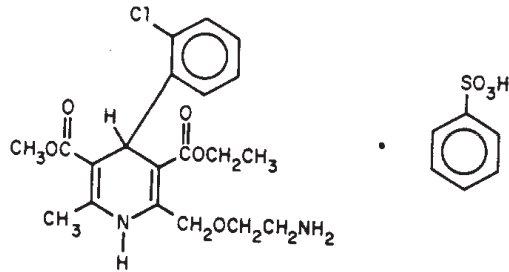
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom commun : bésylate d'amlopidine

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

Masse moléculaire : 567,1 g/mol

Propriétés physicochimiques :

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

## ESSAIS CLINIQUES

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Une étude croisée, à répartition aléatoire et à dose unique comportant deux traitements, deux périodes, et deux séquences, a été menée au su auprès de 26 volontaires asiatiques sains de sexe masculin et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés de 10 mg de bésylate d'amlodipine (Biomed Pharma) par rapport à celle des comprimés Norvasc (bésylate d'amlodipine) à 10 mg de Pfizer Canada Inc, Canada).

Amlodipine (1 x 10 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)					
Paramètre	Bio-AMLODIPINE*	Norvasc†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %	
				Limite inférieure	Limite supérieure
ASC <sub>0-72</sub> (pg.h/mL)	271925,158 282796,845 (24,98)	268671,050 276369,262 (23,27)	101,21	94,16	108,79
ASC <sub>I</sub> (pg.h/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>€</sup> (h)	6,770 (35,07)	6,885 (31,64)			
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	43,549 (19,32)	47,488 (15,46)			

\* Bio-AMLODIPINE de Biomed Pharma

† Norvasc, fabriqué par Pfizer Canada Inc., Canada (acheté au Canada)

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)



## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### CHEZ L'ANIMAL

#### a. Études sur le mode d'action - *in vitro*

L'amlodipine a inhibé les contractions déclenchées par la dépolarisation sous l'effet des courants calciques et potassiques sur une aorte de rat. 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.

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> lors des expériences effectuées sur les animaux de laboratoire et sur des coronaires humaines *in vitro*.

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

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

#### b. L'action cardiovasculaire - *in vivo*

Chez le chien anesthésié, l'amlodipine (25 - 1600 mcg/kg par voie i.v.) a exercé un puissant effet vasodilatateur sur les coronaires et les vaisseaux périphériques; les  $\text{DE}_{50}$  pour abaisser les résistances coronarienne et vasculaire périphérique ont été de 103 et de 212 mcg/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. L'efficacité antihypertensive - *in vivo*

L'amlodipine a entraîné une baisse proportionnelle à la dose de la tension artérielle chez des rats naturellement hypertendus (RNH) après administration orale. 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 raison 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 1,0 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 lent début d'action et l'effet antihypertenseur de longue durée de l'amlodipine ont été confirmés chez des chiens conscients, atteints d'hypertension d'origine rénale, dont la tension artérielle a été enregistrée de façon continue durant 24 h.

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 aiguë :

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

Espèces	Sexe	Voie d'admin.	DL <sub>50</sub>	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 à 100	400
	F	p.o.	140	2/10 à 100	250
	M	i.v.	Ind.	1	10
	F	i.v.	Ind.	1	10
Rats*	M	p.o.	393**		
	F	p.o.	686**		

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

\*\* Sel de bésylate

+ Chiens d'Interfauna, France

++ Chiens du Japon

Ind. indéterminée : Les résultats n'ont pas permis de calculer la DL<sub>50</sub>. Par conséquent, on indique la gamme des doses létales.

Dans les études par voie orale, les principaux signes cliniques étaient la somnolence, une baisse des mouvements spontanés, et chez le rat, du ptialisme, 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.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Dose (unique) maximale tolérée :</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> : 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 jours. Tachycardie compensatrice.</p> <p><u>À 16 mg/kg</u> : agonie et hyperthermie en moins de 24 h; hypotension corrigée en 2 à 6 jours; hausse passagère de la fréquence cardiaque.</p> <p><u>Examen histologique</u> : congestion, œdème et hémorragie de la paroi auriculaire droite chez les 2 chiens à 16 mg/kg. L'hémorragie correspond aux lésions auriculaires droites observées dans les études à long terme sur l'amlodipine et d'autres vasodilatateurs (voir la toxicité à long terme). À chaque dose, 1 chien sur 2 a présenté une fibrose du ventricule gauche dans la zone sous-endocardique et dans le muscle papillaire postérieur. La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</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><u>À 7 mg/kg</u> : 1 femelle a eu des vomissements, 1 mâle a fait de l'hypothermie et est resté en décubitus.</p> <p><u>Hématologie/chimie clinique</u> : Hausse de la numération leucocytaire et de l'azote uréique à 10 et à 5 mg/kg (mâles). La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</p>
<b>Toxicité subaigu et chronique (à court et à moyen terme) :</b>					
Souris	Orale (aliments)	0 2, 5 5 1 0	10 M 10 F	2 mois	<p><u>À 10 mg/kg/jour</u> : les souris sont mortes la 2<sup>e</sup> sem. de l'étude.</p> <p><u>À 5 mg/kg/jour (mâles and femelles) et à 2,5 mg/kg/jour (mâles)</u> : hausse de la consommation d'eau.</p> <p><u>À 5 mg/kg/jour – pathologie</u> : hausse du poids du cœur et du foie associée au médicament.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat (Étude japonaise)	Orale (gavage)	0 4 16 32 64	12 M 12 F	1 mois	<p><u>À 64 mg/kg/jour</u> : tous les rats sont morts en moins de 9 jours.</p> <p><u>À 32 mg/kg/jour</u> : 12 rats sur 24 sont morts; baisse de l'alimentation, inhibition de la croissance, ptosis, diminution des mouvements spontanés.</p> <p><u>À 16 et à 32 mg/kg/jour</u> : 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.</p>
Rat (Étude japonaise)	Orale (gavage)	0 2 7 21	16 M 16 F	3 mois, suivis d'une période de retrait d'un mois	<p><u>À 21 mg/kg/jour</u> : 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.</p> <p><u>À 7 mg/kg/jour</u> : altération de l'excrétion urinaire des électrolytes.</p> <p>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 toutes les doses</u> : 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; <u>post mortem</u> : hausse du poids du cœur.</p> <p><u>À 10 mg/kg/jour</u> : effets rénaux : hausse du poids des reins.</p> <p><u>Histopathologie</u> : épaississement de la zone glomérulée à 5 et à 10 mg/kg/jour.</p>
Rat (Étude japonaise)	Orale (gavage)	1,4 7 18	30 M 30 F	12 mois (après 6 mois, 5 animaux sacrifiés par sexe et par groupe)	<p><u>Mortalité</u> : 3 rats (2 mâles and 1 femelle) à 18 mg/kg/jour.</p> <p><u>À 18 mg/kg/jour</u> : 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><u>À 7 mg/kg/jour</u> : 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 cœur (à 18 et 7 mg/kg),</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					dilatation de l'intestin grêle sans altération morphologique (à 18 mg/kg). <u>Histopathologie - observation principale</u> : hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales (à 18 et 7 mg/kg).
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/j.)	<u>À 4 mg/kg</u> : 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 cardiaque et de la conduction. Les signes comprenaient le blêmissement, l'hypothermie et 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 œdème de plusieurs organes (soit la paroi du tube digestif et de la vésicule biliaire et des tissus environnants et du tissu conjonctif entourant les 2 reins.)
Chien	Orale	0 0,25 0,5 1	3 M 3 F	6 mois	<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 cœur chez 4 chiens sur 6; on a noté une lésion inflammatoire de la paroi de l'oreillette droite que l'on a attribuée aux fortes variations hémodynamiques.
Chien	Orale	0 0,125 0,25 0,5	4 M 4 F	12 mois	<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/cellule à l'étude	Dose	Voie d'adm.	Principales observations
Épreuve d'Ames (modifiée) analyse quantitative sur gélose (AQG) et activation métabolique (AM) à l'aide de microsomes hépatiques	<i>Salmonella typhimurium</i> : 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)	<i>In vitro</i>	Aucun signe de mutations fréquentes.
Tests cytogénétiques <i>in vivo</i>	moelle osseuse de souris	dose unique de 20 mg/kg 10 mg/kg/jour durant 5 jours	<i>In-vivo</i> p.o. s.c.	Aucun signe de cassure chromosomique ni d'effet mutagène.
Tests cytogénétiques <i>in vitro</i> avec ou sans activation métabolique [enzymes microcosmiques de foie de rat S-9]	lymphocytes humains	Sans activation métabolique : 0,01 à 1000 mcg/mL de milieu de culture Avec activation métabolique : 1,0 à 25 mcg/mL de milieu de culture	<i>In-vitro</i>	<u>Sans activation</u> : aucun signe de cassure chromosomique aux doses ≤ 1 mcg/mL. Aux doses > 1 mcg/mL, le produit a provoqué une inhibition mitotique. <u>Activation</u> : on n'a observé aucune activité clastique due au médicament aux doses de 10 mcg/mL. Aux doses plus élevées, il y a eu inhibition mitotique.
Analyse quantitative sur gélose (AQG) de l'urine de souris	<i>Salmonella typhimurium</i> : souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100	0, 1, 10 and 20 mg/kg	<i>In-vivo</i> p.o.	Aucun cas d'excrétion d'un mutant.
Épreuve de mutation génétique L 5178Y/TK +/- avec ou sans fragment hépatique S-9.	cellules de lymphome de souris	1,2 - 38 mcg/mL	<i>In-vitro</i>	Aucun signe d'effet mutagène génétique.

### Cancérogène :

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

## Reproduction et tératologie :

Espèces	Voie	Dose base/mg/kg/jour	Nombre 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 japonais	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.	On n'a observé aucun effet sauf chez les femelles gravides. À 18 mg/kg : réduction de l'alimentation et du gain de poids.
Lapin (blanc japonais) Étude japonaise	Orale	0 3 7 18	18 ou 19 F	du 6e au 18e jour de gestation.	À 18 et 7 mg/kg : baisse du gain de poids maternel (18 mg/kg) et de l'alimentation (18 et 7 mg/kg). Aucun signe d'effet toxique sur les fœtus ni d'effet tératogène du médicament.
<b>Effet péri- ou post-natal</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 post-partum.	Comme celles de l'étude combinée sur la fertilité et l'effet périnatal ci-dessus; à la dose élevée (7 mg/kg/jour), on a observé des effets indésirables sur la parturition et sur le nombre de rejetons vivants à la naissance et 4 jours plus tard.

### **Toxicologie de la reproduction**

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

**Altération de la fertilité**

Aucun effet n'a été noté sur la fertilité de rats ayant reçu du maléate d'amlodipine par voie orale (pendant 64 jours avant l'accouplement pour les mâles et 14 jours pour les femelles) à des doses  $\leq 10$  mg/kg par jour (ce qui représente environ 8 fois la dose maximale recommandée de 10 mg par jour pour l'humain, calculée en mg/m<sup>2</sup>, pour une personne de 50 kg). Dans une autre étude menée sur des rats, des mâles ont reçu du bésylate d'amlodipine durant 30 jours à une dose comparable en mg/kg à celle administrée aux humains. Une diminution des taux plasmatiques d'hormone folliculostimulante et de testostérone a été observée, de même qu'une réduction de la densité du sperme ainsi que du nombre de spermatozoïdes et de cellules de Sertoli matures.



## RÉFÉRENCES

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. Gandhi, Sonja, et al. Calcium-Channel Blocker-Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. *JAMA* 310.23 (2013): 2544-2553
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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(Suppl7):S89-93.
  14. 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.
  15. Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(1):22-31.
  16. 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.
  17. Taylor SH. Amlodipine in post-infarction angina. *Cardiology* 1992;80(Suppl 1):26-30.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Treatment of Mild Hypertension Research Group. The treatment of mild hypertension study: a randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. *Arch Intern Med* 1991;151:1413-23.
  21. 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.
  22. 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.
  23. Monographie de produit, Norvasc, Upjohn Canada ULC, Date de révision : le 27 mai 2020, Numéro de contrôle 236351.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMATEUR**

**Pr<sup>r</sup>Bio-AMLODIPINE**

(Comprimés de bésylate d'amlodipine, Norme maison)

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

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Bio-AMLODIPINE vous a été prescrit pour :

- Le traitement de la pression artérielle élevée (hypertension);  
ou
- Le traitement d'un type de douleur thoracique appelée angine.

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

**Les effets de ce médicament :**

Bio-AMLODIPINE est un bloqueur des canaux calciques.

Bio-AMLODIPINE détend les vaisseaux sanguins, ce qui a pour effet de faciliter le passage du sang et, ce faisant, d'abaisser la pression artérielle.

Bio-AMLODIPINE prévient les douleurs thoraciques en augmentant l'apport de sang et d'oxygène au cœur et en réduisant la charge de travail du cœur.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Ne prenez pas Bio-AMLODIPINE si :

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

**L'ingrédient médicinaux :**

Amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine)

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Silice colloïdale, phosphate dicalcique anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et glycolate d'amidon sodique.

**La présentation :**

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

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

AVANT de commencer à prendre Bio-AMLODIPINE, vous devez dire à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez déjà eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- vous avez une sténose aortique (rétrécissement d'une valve de votre cœur);
- vous avez des problèmes de rein ou de foie;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; Bio-AMLODIPINE ne devrait pas être utilisé durant la grossesse, à moins d'indication contraire du médecin;
- vous avez plus de 65 ans.

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

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

Bio-AMLODIPINE n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

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

**Interactions médicament-médicament :**

Médicaments susceptibles d'interagir avec Bio-AMLODIPINE :

- Cyclosporine
- Clarithromycine, érythromycine, (antibiotiques)
- Diltiazem
- Antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, itraconazole)
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., ritonavir)

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

**Interactions médicament-herbe médicinale :**

- Millepertuis

**Interactions médicament-aliment :**

Ne consommez pas de pamplemousses ni de jus de pamplemousse pendant que vous prenez Bio-AMLODIPINE.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

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

**Posologie habituelle :**

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

**Emploi chez les patients atteints d'une maladie du foie :**

La dose initiale est de 2,5 mg, 1 fois par jour, et peut être augmentée graduellement par votre médecin.

**Emploi chez les enfants (de 6 à 17 ans) :**

La dose recommandée est de 2,5 mg à 5 mg, 1 fois par jour.

**Surdose :**

Si vous, ou la personne que vous soignez, pensez avoir pris un trop grand nombre de comprimés Bio-AMLODIPINE, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

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

**Dose oubliée :**

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

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Voici certains des effets secondaires possibles :

- Maux de tête
- Fatigue, somnolence excessive
- Douleurs à l'estomac, nausées
- Étourdissements

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

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	<b>Bouffées de chaleur :</b> sensation de chaleur au visage	✓		
	<b>Œdème :</b> Enflure des jambes ou des chevilles	✓		
<b>Peu fréquent</b>	<b>Arythmie :</b> battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		✓	
	<b>Augmentation de la fréquence, de la gravité et de la durée de l'angine de poitrine :</b> sensation d'oppression ou de serrement à la poitrine		✓	
	<b>Crise cardiaque :</b> Douleur, sensation de pesanteur et/ou de serrement dans la poitrine, douleur à la mâchoire et/ou au bras, essoufflement			✓
	<b>Troubles du foie :</b> coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, urine foncée,		✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
douleur abdominale, nausées et vomissements, perte d'appétit			
<b>Réactions allergiques :</b> éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler			✓
<b>Tension artérielle basse :</b> étourdissements, évanouissements et vertiges au moment de se lever d'une position assise ou couchée	✓		
<b>Fréquence inconnue</b> <b>Symptômes extrapyramidaux :</b> raideur musculaire, spasmes, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, hypersalivation, difficulté à bouger librement			✓

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Pour en savoir davantage au sujet de Bio-AMLODIPINE, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le consommateur. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), en communiquant avec Biomed Pharma au 1-888-731-6703 ou [info@biomed-pharma.ca](mailto:info@biomed-pharma.ca).

Le présent dépliant a été rédigé par Biomed Pharma.

Date de révision : Le 13 septembre 2021.