

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

P^rTARO-AMLODIPINE

Comprimés de bésylate d'amlodipine Comprimés

dosés à 5 et à 10 mg pour la voie orale

USP

Antihypertenseur et antiangineux

Sun Pharma Canada Inc.
126 East Drive
Brampton, ON
L6T 1C1

Date de l'autorisation initiale
9 juillet, 2009

Date de révision:
13 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation: 277290

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la plus récente autorisation	
--	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	11
8.4 Effets indésirables observés après la commercialisation	12

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.1	Interactions médicamenteuses graves	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.4	Interactions médicament-médicament	13
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique	22
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	23
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	23
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
14	ÉTUDES CLINIQUES	24
14.2	Études comparatives de biodisponibilité	
15	MICROBIOLOGIE.....	24
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TARO-AMLODIPINE (comprimés de bésylate d'amlodipine) est indiqué pour :

- **Hypertension**

TARO-AMLODIPINE est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.

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

- **Angine chronique stable**

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

1.1 Enfants

Enfants (de 6 à 17 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de TARO-AMLODIPINE ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); [7.1.3 Enfants](#); [10.2 Pharmacodynamie](#)).

L'emploi de TARO-AMLODIPINE chez des enfants de moins de 6 ans n'est pas recommandé ([voir 7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

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 7.1.4 Personnes âgées](#); [10.3 Pharmacocinétique](#); et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

TARO-AMLODIPINE est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- qui présentent une hypersensibilité à d'autres dihydropyridines. Le bésylate d'amlodipine est un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines.
- qui allaitent (*voir* [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).
- qui présentent une hypotension sévère (moins de 90 mmHg en systolique).
- qui présentent un choc, incluant un choc cardiogénique.
- qui présentent une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (p. ex., sténose aortique de haut grade).
- qui présentent une insuffisance cardiaque instable sur le plan hémodynamique et consécutive à un infarctus du myocarde aigu.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Pour l'hypertension et l'angine de poitrine, la dose initiale recommandée de TARO-AMLODIPINE est de 5 mg, une fois par jour. Au besoin, on peut augmenter la dose après 1 ou 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 10 mg, 1 fois par jour.
- **Administration chez les patients âgés et dans les cas de dysfonction rénale :** La dose initiale recommandée chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux qui souffrent d'une dysfonction rénale est de 5 mg, une fois par jour. Au besoin, on peut augmenter progressivement la dose tout en surveillant de près l'état du malade (*voir* [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Administration dans les cas de dysfonction hépatique :** On n'a pas établi la posologie du médicament chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique. Quand on administre TARO-AMLODIPINE à ces patients, on doit régler soigneusement la posologie en augmentant graduellement la dose en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au traitement. On devrait songer à la possibilité d'amorcer le traitement avec une dose de 2,5 mg, 1 fois par jour (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).
- **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* [7.1.3 Enfants](#), [10.2 Pharmacodynamie](#)).

4.4 Administration

TARO-AMLODIPINE peut être administré une fois par jour; on peut le prendre à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments.

4.5 Dose omise

Indiquer au patient qu'en cas d'oubli, il doit prendre la dose omise dès qu'il s'en aperçoit, à moins qu'il se soit écoulé plus de 12 heures depuis la dose oubliée. En pareil cas, il doit prendre la dose suivante au moment prévu, sans doubler la dose pour compenser son oubli.

5 SURDOSAGE

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

Traitement : 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 de comprimés de 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 la voie intraveineuse peut contribuer à corriger les effets du blocage des canaux calciques. Il y a prolongation de la clairance de l'amlodipine chez les patients âgés et chez ceux dont la fonction hépatique est altérée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux	Les
Orale	Comprimés à 5 et à 10 mg	dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique	

comprimés de bésylate TARO-AMLODIPINE à 5 mg sont offerts sous forme de comprimés blancs à blanc cassé, octogonaux, plats, non enrobés, portant l'inscription "RI63" gravée sur une face et une ligne de cassure sur l'autre face.

Les comprimés de bésylate TARO-AMLODIPINE à 10 mg sont offerts sous forme de comprimés octogonaux, plats, non enrobés, blancs à blanc cassé, portant l'inscription "RI64" gravée sur une face et rien sur l'autre.

Fourni en flacons HDPE de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés TARO-AMLODIPINE contiennent du bésylate d'amlodipine équivalant à 5 mg et 10 mg d'amlodipine par comprimé.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Emploi concomitant d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 : L'administration de comprimés de bésylate d'amlodipine avec des médicaments qui entraînent une forte inhibition de la CYP3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut provoquer une augmentation de la concentration plasmatique d'amlodipine et des effets indésirables graves (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*). 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 % : de 1,29 à 2,02).

Appareil cardiovasculaire

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

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

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

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

Œdème périphérique : À l'issue des essais cliniques, l'effet indésirable le plus courant a été un œdème périphérique léger ou modéré (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). La fréquence de l'œdème périphérique s'est révélée proportionnelle à la dose; elle variait de 3 à 10,8 % dans la gamme posologique de 5 à 10 mg. On doit prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets de l'aggravation d'un dysfonctionnement du ventricule gauche.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Administration dans les cas de dysfonction hépatique : On ne dispose pas d'études valables sur l'administration du médicament en présence d'une dysfonction hépatique; par ailleurs, on n'a pas établi la posologie appropriée en pareil cas. Après avoir administré une dose unique de 5 mg à un nombre restreint de patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, on a observé une prolongation de la demi-vie de l'amlodipine (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, on devrait faire preuve de prudence quand on administre TARO-AMLODIPINE à de tels patients et surveiller ces derniers de près. Il peut être indiqué d'administrer une dose initiale plus faible (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Administration dans les cas d'atteinte ou d'insuffisance hépatique graves: Étant donné que Bésylate d'amlodipine est fortement métabolisé par le foie et que sa demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{1/2}$)

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 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Un réglage graduel de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

Lors d'études menées chez l'humain, la dose quotidienne moyenne d'amlodipine administrée aux mères était de 6,0 mg et les concentrations moyennes d'amlodipine dans le lait et le plasma maternels étaient de 11,5 et de 15,5 ng/mL, respectivement. La médiane du rapport de la concentration lait/plasma de l'amlodipine s'élevait à 0,85. Étant donné que l'innocuité de l'amlodipine chez le nouveau-né n'a pas été établie, on déconseille d'administrer TARO-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 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

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

L'administration de TARO-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.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine diminue, ce qui entraîne une hausse de l'ASC (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Dans les essais cliniques, la fréquence des effets indésirables observés chez les patients âgés s'est révélée supérieure de 6 % environ à celle des patients plus jeunes (< 65 ans). Ces effets incluaient de l'œdème, des crampes musculaires et des étourdissements. On devrait donc faire preuve de prudence quand on administre TARO-AMLODIPINE à des patients âgés. On recommande de régler la posologie en conséquence (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus grave associé à de comprimés de bésylate d'amlodipine est l'hypotension, surtout en cas de surdose importante (voir [5 SURDOSAGE](#)). Les effets indésirables le plus fréquemment signalés au cours des essais comparatifs avec placebo et pouvant être associés au traitement par l'amlodipine étaient les suivants : œdème (9,4 %), céphalées (8,0 %), fatigue (4,5 %), étourdissements (3,8 %) et nausées (3,4 %; voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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

HYPERTENSION

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

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

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

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

Systèmes nerveux central et périphérique : céphalées (8,3 %), étourdissements (3 %),

paresthésie (0,5 %).

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

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

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

psychiques : somnolence (1,4 %).

Peau et phanères : prurit (0,7 %).

ANGINE DE POITRINE

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

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

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

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

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

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

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

Appareil locomoteur : crampes musculaires (1 %).

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

Appareil respiratoire : dyspnée (1,1 %).

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

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche et hyperhidrose.

Système cardiovasculaire : arythmies (y compris de la tachycardie ventriculaire et des fibrillations auriculaires), bradycardie, infarctus du myocarde, hypotension, ischémie périphérique, syncope, tachycardie, étourdissements orthostatiques, hypotension orthostatique, vasculite et douleur thoracique.

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

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

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

Hématopoïèse : leucopénie, purpura et thrombopénie.

Métabolisme et nutrition : hyperglycémie et soif.

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

Fonctions psychiques : troubles sexuels (homme[†] et femme), insomnie, nervosité, dépression, rêves étranges, anxiété, dépersonnalisation et modification de l'humeur.

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

Appareil respiratoire : dyspnée et épistaxis.

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

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

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

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

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

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

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

8.4 Effets indésirables observés après la commercialisation

Après la mise en marché de l'amlodipine, on a rapporté chez des patients ayant reçu cet anticalcique des cas d'ictère et d'élévation du taux des enzymes hépatiques (évoquant surtout une cholestase ou une hépatite) dont certains étaient assez graves pour justifier l'hospitalisation.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
<ul style="list-style-type: none">• Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)• Traitement concomitant par la clarithromycine (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Atorvastatine	EC	Chez des volontaires sains, l'administration en concomitance de doses multiples de 10 mg de comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine à 80 mg n'a eu aucun effet clinique notable sur l'ASC (augmentation moyenne de 18 %), la C _{max} ni le T _{max} de l'atorvastatine.	Une surveillance étroite est requise.

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Bêtabloquants	T	L'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur des bêtabloquants.	Quand on administre un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques en concomitance avec comprimés de bésylate d'amlodipine, on doit surveiller attentivement le patient, car la baisse de la résistance vasculaire produite par l'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur du bêtabloquant.
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.
Cyclosporine	EC	<p>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.</p> <p>Une étude prospective menée chez des patients hypertendus ayant subi une greffe rénale (n = 11) a révélé une hausse d'environ 40 % de la concentration minimale de cyclosporine lors de son administration concomitante avec l'amlodipine.</p>	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]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
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.
Médicaments métabolisés par la voie du cytochrome P450 (benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone et théophylline)	T	L'amlodipine se caractérise par un faible taux d'élimination hépatique (faible effet de premier passage) et, de ce fait, par une forte biodisponibilité; on peut donc s'attendre à ce que le risque d'un effet d'importance clinique attribuable à une hausse de sa concentration plasmatique soit assez faible, quand on l'administre en concomitance avec des médicaments qui, à l'égard du cytochrome P450, lui font compétition ou exercent un effet inhibiteur.	

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui sont des inducteurs du cytochrome P450 (phénobarbital, phénytoïne, rifampicine)	T	On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet des inducteurs de la CYP3A4 sur l'amlodipine. L'emploi concomitant d'amlodipine et d'un inducteur de la CYP3A4 pourrait entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'amlodipine et ainsi diminuer ses effets hypotenseurs.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'amlodipine en concomitance avec un inducteur de la CYP3A4; il peut être nécessaire de modifier la posologie pour maintenir l'efficacité du médicament. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.
Médicaments qui sont des 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.
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.	

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
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 _{max} de l'amlodipine. Lorsqu'on a administré du sildénafil (100 mg) en association avec de l'amlodipine à raison de 5 ou de 10 mg à des hypertendus, la baisse moyenne additionnelle de la tension artérielle en décubitus a été de 8 mmHg pour la tension systolique et de 7 mmHg pour la tension diastolique.	
Simvastatine	EC	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a provoqué une hausse de 77 % de l'exposition à la simvastatine par comparaison avec l'administration de simvastatine seule.	Il faut limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients traités par l'amlodipine.

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir et clarithromycine)	T	Possibilité d'une augmentation significative de la concentration plasmatique de l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem.	<p>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.</p> <p>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 inexplicable; 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.</p> <p>Il faut éviter d'administrer l'amlodipine en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP 3A4.</p>

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
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.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

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

9.6 Interactions médicament-plante 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.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

L'amlodipine est un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines.

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

l'amlodipine ne s'est associée à aucune baisse d'importance clinique de la tension artérielle ni à aucune altération de la fréquence cardiaque.

Chez l'humain, on n'a pas observé d'effet inotrope négatif après l'administration d'amlodipine aux doses recommandées; mais cet effet a été observé chez l'animal de laboratoire.

L'évaluation hémodynamique de la fonction cardiaque au repos et à l'effort (ou après une stimulation) chez des angineux dont la fonction ventriculaire était normale a démontré une légère hausse de l'indice cardiaque sans effet marqué sur l'indice dP/dt ni sur la pression ou le volume télédiastolique du ventricule gauche.

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

Effets électrophysiologiques : L'amlodipine n'altère pas le fonctionnement du nœud sinusal ni la conduction auriculoventriculaire chez l'animal sain ni chez l'humain. Chez les patients atteints d'angine chronique stable, l'administration intraveineuse de 10 mg d'amlodipine suivie d'une autre dose de 10 mg après un intervalle de 30 minutes a entraîné une vasodilatation périphérique et une baisse de la postcharge, sans altérer de façon marquée la conduction dans les intervalles AH et HV ni la période réfractaire du nœud sinusal après chaque stimulation. On a obtenu des résultats semblables chez des patients qui recevaient de l'amlodipine et des bêtabloquants. Dans les études cliniques où l'on a administré l'amlodipine en association avec des bêtabloquants à des patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine, on n'a observé aucun effet indésirable sur les paramètres électrocardiographiques. Dans les essais cliniques menés chez des angineux, l'administration d'amlodipine en monothérapie n'a pas altéré les intervalles électrocardiographiques.

Effets sur l'hypertension :

Enfants

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

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

10.3 Pharmacocinétique

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

Distribution : Des études ex vivo ont révélé qu'environ 93 % du médicament circulant se lie aux protéines plasmatiques chez l'hypertendu.

Métabolisme : L'amlodipine est en grande partie transformée en métabolites inactifs (90 % environ) dans le foie, par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450; 10 % de la molécule-mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans l'urine.

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : On a mené deux études pour évaluer l'emploi de comprimés de bésylate d'amlodipine chez les enfants. Dans la première (étude de pharmacocinétique), 62 patients hypertendus de plus de 6 ans ont reçu des doses de comprimés 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 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). La constante d'absorption (K_a) moyenne chez l'enfant ($0,85 \text{ h}^{-1}$) est supérieure dans une proportion d'environ 50 % à celle chez l'adulte en bonne santé ($0,55 \text{ h}^{-1}$, min.-max. : $0,28-1,09 \text{ h}^{-1}$).

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

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

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

60 % de l'aire sous la courbe (ASC).

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

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

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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Un réglage graduel de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

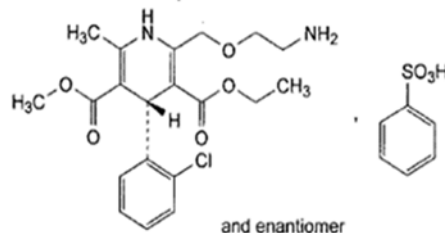
Substance pharmaceutique

Dénomination commune: bésylate d'amlodipine

Nom chimique: benzosulfonate de 3-éthyl-5-méthyl-(4RS)-2-[(2-aminoéthoxy) méthyl] -4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire: $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ et 567,1 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

Le bésylate d'amlodipine est une poudre blanche ou blanchâtre, légèrement soluble dans l'eau et le 2-propanol, modérément soluble dans l'éthanol et très soluble dans le méthanol.

Point de fusion (et de décomposition):

203 °C

pKa:

9,02 à 23,5 °C.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données d'études cliniques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

14.2 Essai comparatif sur la biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence croisée, équilibrée, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, à dose unique et effectuée à l'insu comparant les comprimés de TARO-AMLODIPINE 10 mg et des comprimés de Norvasc® 10 mg a été menée dans des conditions de jeûne auprès de 14 hommes adultes en santé. Un sommaire des paramètres pharmacocinétiques est donné dans le tableau ci-dessous.

Bésylate d'amlodipine (1 x 10 mg tablets) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (c.v. %)				
Paramètre [#]	Test [*]	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance, 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng-hr/mL)	309,8453	308,7808	100,3	93,34 -107,9
	326,1299 (32,9)	319,9305 (27,0)		
C _{max} (ng/mL)	8,1783	8,1315	100,6	94,4 – 107,2
	8,4871 (28,6)	8,3350 (23,7)		
T _{max} [~] (h)	6,357 (17,0)	5,929 (18,1)	-	-

* Comprimés de TARO-AMLODIPINE à 10 mg (Sun Pharma Canada Inc.)

† Comprimés de Norvasc® 10 mg (Pfizer Canada Inc., Canada, Batch No. 0702- 05151) ont été achetés au Canada.

En raison du protocole de l'étude, les valeurs significatives pour l'ASC_i et le t_{1/2} n'ont pas pu être calculées.

~ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (c.v. %)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Tableau 3 – Études sur la toxicité d'une dose unique

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Dose maximale tolérée (unique)					
Chien	orale (gavage)	4 8 16	2 M	dose unique	<p><u>À toutes les doses</u> : une vasodilatation et une hausse du taux plasmatique d'aldostérone.</p> <p><u>À 4 mg/kg</u> : une tachycardie compensatrice</p> <p><u>À 8 mg/kg</u> : chez 1 chien sur 2, vomissements, sédation, troubles respiratoires et diarrhée 48 h après la prise. Rétablissement après 5 j. Tachycardie compensatrice.</p> <p><u>À 16 mg/kg</u> : agonie et hyperthermie en moins de 24 h; hypotension corrigée en 2 à 6 j.; hausse passagère de la fréquence cardiaque.</p> <p><u>Examen histologique</u> : congestion, 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>Hématologie-chimisme sanguin : Hausse de la numération leucocytaire et de l'azote uréique à 10 et à 5 mg/kg (mâles).</p> <p>La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</p>
-------------------------------	-------	----------	------------	----------------	---

Tableau 4 – Études sur la toxicité subaiguë et chronique :

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Souris	orale - aliments	0 2,5 5 10	10 M 10 F	2 mois	<p><u>À 10 mg/kg/jour</u>: les souris sont mortes la 2^e sem. de l'étude.</p> <p><u>À 5 mg/kg/jour (mâles et 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	N ^{BRE} 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. On a noté aussi une hausse de l'azote uréique sanguin à 16 mg/kg/jour chez les mâles et à 32 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles.</p>
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	0 2 7 21	16 M 16 F	3 mois suivis d'une période de retrait de 1 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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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; post mortem : 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> : épaissement de la zone glomérulée à 5 et à 10 mg/kg/jour.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 et 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 (18 et 7 mg/kg), dilatation de l'intestin grêle sans altération morphologique (18 mg/kg).</p> <p><u>Histopathologie - observation principale</u> : hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales (18 et 7 mg/kg).</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{BRE} D'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)	<p><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 et de la conduction. Les signes comprenaient le blêmissement, l'hypothermie et la prostration.</p> <p><u>Histopathologie</u> : foyers de nécrose myocytaire et vacuolisation sarcoplasmique dans le ventricule gauche, les muscles papillaires et les oreillettes; congestion et/ou 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.)</p>
Chien	orale	0 0,25 0,5 1	3 M 3 F	6 mois	<p><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.</p> <p><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.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Chien	orale	0 0,125 0,25 0,5	4 M 4 F	12 mois	<p><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)</p> <p><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.</p>

Tableau 5 – Études de mutagénicité :

Étude	Espèce ou cellule	Dose	Voie d'adm.	Observations principales
<p><u>Épreuve de Ames</u> (modifiée)</p> <p>analyse quantitative sur gélose (AQG) et activation métabolique (AM) à l'aide de microsomes hépatiques</p>	<p><i>Salmonella typhimurium</i>,</p> <p>souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100</p>	<p>10 - 0,02 mg/boîte de Pétri (AQG)</p> <p>0,2 - 0,0005 mg/boîte de Pétri (AM)</p>	in vitro	Aucun signe de mutations fréquentes.
<p><u>Tests cytogénétiques</u> in vivo</p>	moelle osseuse de souris	dose unique de 20 mg/kg 10 mg/kg/jour durant 5 jours	in vivo p.o. s.c.	Aucun signe de cassure chromosomique ni d'effet mutagène.

Étude	Espèce ou cellule	Dose	Voie d'adm.	Observations principales
<u>Tests cytogénétiques</u> in vitro avec ou sans activation métabolique [enzymes microsomiques de foie de rat S-9)]	lymphocytes humains	Sans activation : 0,01 à 1000 µg/mL de milieu de culture Avec activation : 1,0 à 25 µg/mL de milieu de culture	in vitro	<u>Sans activation</u> : aucun signe de cassure chromosomique aux doses ≤ 1 µg/mL. Aux doses > 1 µg/mL, le produit a provoqué une inhibition mitotique. <u>Activation</u> : on n'a observé aucune activité clastique due au médicament aux doses ≤ 10 µg/mL. Aux doses plus élevées, il y a eu inhibition mitotique.
Analyse quantitative sur gélose (AQG) de l'urine de souris	<i>Salmonella typhimurium</i> Souches : TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100.	0, 1, 10 et 20 mg/kg	in vivo p.o.	Aucun cas d'excrétion d'un mutant.
Épreuve de mutation génétique L 5178Y/TK +/- avec ou sans fragment hépatique S-9.	cellules lymphomateuses de souris	1,2 - 38 µg/mL	in vitro	Aucun signe d'effet mutagène génétique.

Cancérogénicité :

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

Tableau 6 – Études de toxicologie pour la reproduction et le développement :

Espèces	Voie d'adm.	Dose base/ mg/kg/ jour	Nbre d'animaux par dose	Durée du traitement	Observations
Fertilité					
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 1,4 7 18	24 M + 24 F	mâles: 71 jours avant l'accouplement et durant celui-ci; femelles: 14 jours avant l'accouplement, durant celui-ci et jusqu'à 7 jours de gestation.	À 18 mg/kg : altération du gain de poids (femelles). Le médicament n'a eu aucun effet sur la copulation ni sur le taux de gravidité, ni aucun effet embryotoxique ou tératogène.
Tératologie					
Rat (Charles River CD/SD)	orale (gavage)	0 2 5 10	20 F	du 6 ^e au 15 ^e jour après l'insémination; on a pratiqué une hystérectomie après 20 jours de gestation.	On n'a observé aucun effet.
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 3 7 18	34 F	du 7 ^e au 17 ^e jour après l'insémination; les 2/3 des femelles ont été sacrifiées après 21 jours de gestation; on a aussi observé la descendance F1.	Les femelles gravides mises à part, on n'a observé aucun effet. À 18 mg/kg : réduction de l'alimentation et du gain de poids.

Espèces	Voie d'adm.	Dose base/ mg/kg/ jour	Nbre d'animaux par dose	Durée du traitement	Observations
Lapin (blanc japonais) étude japonaise	orale	0 3 7 18	18 ou 19 F	du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation.	À 18 et 7 mg/kg : baisse du gain de poids maternel (18 mg/kg) et de l'alimentation (18 et 7 mg/kg). Aucun signe d'effet toxique sur les fœtus ni d'effet tératogène du médicament.
Effet périnatal					
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 1,4 2,8 7	25 F	du 17 ^e jour de gestation jusqu'à 21 jours <i>post-partum</i> .	Comme celles de l'étude combinée sur la fertilité et l'effet périnatal ci-dessus; à la dose élevée (7 mg/kg/jour), on a observé des effets indésirables sur la parturition et sur le nombre de rejetons vivants à la naissance et 4 jours plus tard.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

Altération de la fertilité

Aucun effet n'a été noté sur la fertilité de rats ayant reçu du maléate d'amlodipine par voie orale (pendant 64 jours avant l'accouplement pour les mâles et 14 jours pour les femelles) à des doses ≤ 10 mg/kg par jour (ce qui représente environ 8 fois la dose maximale recommandée de 10 mg par jour pour l'humain, calculée en mg/m², pour une personne de 50 kg).

Dans une autre étude menée sur des rats, des mâles ont reçu du bésylate d'amlodipine durant 30 jours à une dose comparable en mg/kg à celle administrée aux humains. Une diminution des

taux plasmatiques d'hormone folliculostimulante et de testostérone a été observée, de même qu'une réduction de la densité du sperme ainsi que du nombre de spermatides et de cellules de Sertoli matures.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

Comprimés NORVASC, 5 mg et 10 mg, numéro de contrôle de la présentation 265428, monographie de produit, BGP Pharma ULC, 2 août 2023

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTARO-AMLODIPINE

Comprimés de bésylate d'amlodipine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **TARO-AMLODIPINE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TARO-AMLODIPINE** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on TARO-AMLODIPINE?

TARO-AMLODIPINE est utilisé chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus pour :

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

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

Comment TARO-AMLODIPINE agit-il?

TARO-AMLODIPINE appartient à un groupe de médicaments appelés *bloqueurs des canaux calciques*.

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

TARO-AMLODIPINE prévient les douleurs thoraciques en augmentant l'apport de sang et d'oxygène au cœur. Il réduit ainsi le travail du cœur.

Quels sont les ingrédients de TARO-AMLODIPINE?

Ingrédient médicinal : bésylate d'amlodipine

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique

TARO-AMLODIPINE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 5 mg ou 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine). Lorsqu'une dose de 2,5 mg est nécessaire, le comprimé de 5 mg peut être divisé le long de sa ligne sécable.

N'utilisez pas TARO-AMLODIPINE dans les cas suivants:

- vous êtes allergique à l'amlodipine ou à l'un des ingrédients non médicinaux de TARO-AMLODIPINE;
- vous avez déjà fait une réaction allergique à un médicament similaire;
- votre pression est vraiment basse (tension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg);

- vous avez reçu un diagnostic de sténose aortique (rétrécissement de la valvule aortique de votre cœur);
- vous avez reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque instable à la suite d'une crise cardiaque;
- vous souffrez d'un choc, ce qui inclut le choc cardiogénique;
- vous allaitez; vous ne devez pas allaiter si vous prenez TARO-AMLODIPINE.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir TARO-AMLODIPINE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- vous avez une mauvaise circulation sanguine dans le cerveau;
- vous avez des problèmes de rein ou de foie;
- vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir;
- vous avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde

Hypotension : À l'occasion, TARO-AMLODIPINE peut entraîner une diminution de la pression artérielle (hypotension). Votre professionnel de la santé surveillera votre pression artérielle, surtout si vous avez déjà fait un accident vasculaire cérébral (AVC) ou si vous prenez d'autres médicaments pour abaisser votre pression artérielle.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas TARO-AMLODIPINE si vous prenez déjà des médicaments connus sous le nom d'*inhibiteurs puissants de la CYP3A4*, y compris :

- la clarithromycine et l'érythromycine (antibiotiques);
- les médicaments de la classe des *azolés*, comme le kétoconazole et l'itraconazole (antifongiques);
- le ritonavir (médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH).

La prise de TARO-AMLODIPINE avec ces médicaments peut entraîner de graves interactions. En cas de doute, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TARO-AMLODIPINE:

- Cyclosporine (utilisée pour diminuer la réponse immunitaire)
- Diltiazem et bêta-bloquants (utilisés pour abaisser la tension artérielle)
- Quinidine, flécaïnide et propafénone (utilisés pour corriger les troubles du rythme cardiaque)
- Terfénadine (un antihistaminique)
- Warfarine (utilisée pour prévenir les caillots sanguins)

- Sildénafil (utilisé pour traiter la dysfonction érectile)
- Statines, comme la simvastatine ou l'atorvastatine (utilisées pour abaisser le taux de cholestérol)
- Tacrolimus et sirolimus (médicaments contre le rejet d'organe)
- Temsirolimus et évérolimus (anticancéreux)
- Dantrolène (relaxant musculaire)
- Anti-acides
- Benzodiazépines (type de sédatif)
- Imipramine (antidépresseur)
- Théophylline (utilisée pour traiter les problèmes respiratoires)
- Phénobarbital et phénytoïne (utilisés pour traiter les crises convulsives)
- Rifampine (antibiotique)
- Millepertuis
- Pamplemousse. Ne consommez pas de pamplemousse ni de jus de pamplemousse pendant que vous prenez TARO-AMLODIPINE.

Comment TARO-AMLODIPINE s'administre-t-il?

- Prenez TARO-AMLODIPINE exactement selon les directives de votre professionnel de la santé.
- Pour éviter d'oublier une dose de médicament, tâchez de prendre TARO-AMLODIPINE à peu près à la même heure chaque jour.
- N'arrêtez PAS de prendre votre médicament sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

Pour l'hypertension et les douleurs thoraciques, la dose initiale recommandée de TARO-AMLODIPINE est de 5 mg, 1 fois par jour. Au besoin, votre professionnel de la santé 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 (la moitié d'un comprimé à 5 mg), 1 fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait augmenter votre dose au besoin.

Emploi chez les enfants (de 6 à 17 ans) : La dose initiale est de 2,5 mg (la moitié d'un comprimé à 5 mg) à 5 mg, 1 fois par jour.

Surdose

Les signes d'une surdose peuvent comprendre :

- Une hypotension prolongée
- Des battements cardiaques très rapides

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de TARO-AMLODIPINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARO-AMLODIPINE?

Lorsque vous prenez ou recevez TARO-AMLODIPINE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires possibles:

- Maux de tête
- Fatigue, somnolence excessive, insomnie
- Douleurs à l'estomac, nausées
- Étourdissements
- Rougeur du visage
- Constipation, diarrhée, indigestion
- Crampes musculaires
- Faiblesse musculaire
- Nervosité
- Essoufflement

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Œdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles, du visage ou des voies respiratoires	✓		
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, respiration sifflante, nausées et vomissements			✓
Arythmie (anomalie du rythme cardiaque) : battements cardiaques		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
rapides, lents ou irréguliers			
Dysfonction érectile (difficulté à obtenir ou à maintenir une érection)		✓	
Gynécomastie (gonflement des tissus mammaires chez l'homme)		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissements, vertiges, vision brouillée, nausées, vomissements (au moment de se lever d'une position assise ou couchée)	✓		
Trouble du foie : coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, urine foncée et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité de battements cardiaques irréguliers			✓
Aggravation de l'angine (douleur à la poitrine) : gêne dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents; douleur ou pression dans la poitrine		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Symptômes extrapyramidaux (problèmes de mouvement) :			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
raideur musculaire, spasmes, tremblements, agitation, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, hypersalivation, difficulté à bouger librement			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez les comprimés TARO-AMLODIPINE à la température ambiante (de 15 à 30 °C), à l'abri de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur TARO-AMLODIPINE:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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), ou peut être obtenu en composant le 1-866-840-1340

Le présent feuillet a été rédigé par:

Sun Pharma Canada Inc.
Brampton, ON L6T 1C1

Dernière révision: 13 décembre 2023