

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Prpdp-AMLODIPINE

Solution orale d'amlodipine, norme maison

Solution, 1 mg/mL d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), Orale

Antihypertenseur et antiangineux

PENDOPHARM, division de Pharmascience Inc.
6111, avenue Royalmount
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date d'approbation initiale :
5 mars 2021

www.pendopharm.com

Numéro de contrôle de la présentation : 242001

TABLE DES MATIÈRES

| | | |
|---|--|-----------|
| 1 | INDICATIONS | 3 |
| | 1.1 Enfants | 3 |
| | 1.2 Personnes âgées..... | 3 |
| 2 | CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| 3 | POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| | 3.1 Considérations posologiques | 4 |
| | 3.2 Posologie recommandée et modification posologique..... | 4 |
| | 3.3 Administration | 5 |
| | 3.4 Dose oubliée..... | 5 |
| 4 | SURDOSAGE | 5 |
| 5 | FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT | 7 |
| 6 | MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| | 6.1 Populations particulières..... | 9 |
| | 6.1.1 Femmes enceintes | 9 |
| | 6.1.2 Allaitement | 9 |
| | 6.1.3 Enfants..... | 9 |
| | 6.1.4 Personnes âgées | 10 |
| 7 | EFFETS INDÉSIRABLES | 10 |
| | 7.1 Aperçu des effets indésirables | 10 |
| | 7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques..... | 10 |
| | 7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques | 11 |
| | 7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché | 12 |
| 8 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 12 |
| | 8.1 Aperçu | 12 |
| | 8.2 Interactions médicament-médicament | 12 |
| | 8.3 Interactions médicament-aliment | 16 |
| | 8.4 Interactions médicament-plante médicinale | 17 |
| 9 | MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 17 |
| | 9.1 Mode d'action | 17 |
| | 9.2 Pharmacodynamique | 17 |
| | 9.3 Pharmacocinétique | 18 |
| 10 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 20 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | | 21 |
| 11 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 21 |
| 12 | ESSAIS CLINIQUES | 22 |
| | 12.1 Études comparatives de biodisponibilité..... | 22 |
| 13 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 23 |
| 14 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN | 30 |
| RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT | | 31 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pdp-AMLODIPINE (bésylate d'amlodipine) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.

On a constaté que l'on peut associer pdp-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.

- 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 pdp-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) : L'efficacité et l'innocuité de l'amlodipine ont été démontrés par les données soumises et révisées par Santé Canada auprès des enfants de 6 à 17 ans atteints d'hypertension. L'utilisation auprès de cette population est donc autorisée par Santé Canada. Au moment de prescrire pdp-AMLODIPINE à cette population, il faut tenir compte de certaines considérations relatives à la posologie et à l'innocuité (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

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

2 CONTRE-INDICATIONS

pdp-AMLODIPINE est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- qui présente une hypersensibilité aux autres dihydropyridines* (voir **INTERACTIONS**

MÉDICAMENTEUSES)

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

- qui présente une hypotension grave (moins de 90 mmHg en systolique) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**)
- qui allaitent, puisque l'amlodipine passe dans le lait maternel humain (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- qui ont une intolérance héréditaire au fructose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- qui présentent une hyperglycémie ou une déficience de la kinase glycérol (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Général, Effets de la prise de glycérol**)

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

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

Lors de l'élaboration du schéma posologique de la prise de pdp-AMLODIPINE auprès d'un patient, les aspects suivants doivent être considérés :

- Personnes âgées (≥ 65 ans)
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Enfants (de 6 à 17 ans)

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

Personnes âgées (≥ 65 ans): La posologie initiale recommandée chez les patients de plus de 65 ans est de 5 mg (5 mL), une fois par jour. Si requis, l'augmentation de la dose doit être réalisée graduellement et avec précautions (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Patients présentant un dysfonctionnement rénal: La posologie initiale recommandée chez les patients dont la fonction rénale est atteinte est de 5 mg (5 mL), une fois par jour. Si requis, l'augmentation de la dose doit être réalisée graduellement et avec précautions (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

Administration dans les cas de dysfonction hépatique : On n'a pas établi la posologie du médicament chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique (légère, modérée ou sévère). Quand on administre pdp-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 (2,5 ml), 1 fois par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

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 mg (2.5 ml) à 5 mg (5 ml), une fois par jour. Les doses quotidiennes supérieures à 5 mg (5 ml) n'ont fait l'objet d'aucune étude. Il convient de choisir la posologie en fonction des besoins médicaux du patient. Au près des enfants, des différences au niveau de la pression sanguine entre les sexes ont été observées. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

3.3 Administration

pdp-AMLODIPINE est à administrer par voie orale.

Ce produit ne doit **pas** être agité avant l'emploi.

Ce produit doit être administré au même moment à chaque jour (par ex. au déjeuner, dîner ou avant le coucher), mais ne doit **pas** être mélangé avec de la nourriture ou des boissons avant son utilisation.

3.4 Dose oubliée

Si le patient a oublié une dose, il doit la prendre dès qu'il se rend compte de l'oubli. S'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis la dose oubliée, il faut passer la dose omise et prendre la prochaine dose selon l'horaire habituel. On ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

4 SURDOSAGE

Signes et 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 le bésylate d'amlodipine sont rares.

Déclarations de surdose chez les patients adultes

- Après l'absorption de 105 à 250 mg d'amlodipine, certains patients sont demeurés normotendus qu'ils aient ou non subi un lavage d'estomac, alors qu'un patient a fait une poussée d'hypotension (90/50 mmHg) qui a disparu après correction du volume plasmatique.
- Un patient qui avait absorbé 70 mg d'amlodipine et une benzodiazépine est tombé en état de choc, lequel s'est montré réfractaire au traitement. Le patient est alors décédé.

Déclarations de surdose chez les enfants

- 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.
- Chez une fille âgée de 15 ans qui avait intentionnellement absorbé 140 mg d'amlodipine ainsi que 10 capsules d'acide méfénamique, on a observé des signes d'hypotension, de la tachycardie, une respiration laborieuse, un arrêt cardiaque et constaté le décès, 6

heures après l'ingestion. Le niveau sanguin d'amlodipine suite au décès était de 2.7 mg/L.

- Chez un garçon de 11 mois (11 kg), des complications mortelles associées à une ingestion d'amlodipine a été rapportée suite à l'absorption de 10 à 45 mg d'amlodipine ainsi que 40 à 180 mg de bédazépril. Quarante-cinq minutes suivant l'absorption, le garçon a cessé soudainement de répondre. Lors de son arrivée à l'urgence, l'enfant présentait des signes de collapsus cardiovasculaire et des valeurs anormales suite aux analyses de laboratoire pour HCO₃ (13 mmol/L) et pour le glucose (302 mg/dL). Le niveau sanguin d'amlodipine suite au décès était de 1,300 mg/L. Les auteurs de ce rapport ont noté que des petites doses d'amlodipine (0.9 à 4.1 mg/kg) peut produire un effet rapide et mortel chez un enfant.
- Suite à une erreur médicale, un garçon de 11 mois (6 kg) a reçu 6 doses de 15 mg d'amlodipine. Il s'est présenté avec des signes de vomissements, de léthargie, d'essoufflement, de perte progressive de la conscience, des bruits cardiaques assourdis et un choc hypotensif progressif. Le patient avait également une hépatomégalie et une glycémie de 382 mg/dL. Malgré qu'il ait reçu une ventilation mécanique et une thérapie par solutés d'une solution saline et d'inotropes, ses paramètres se sont améliorés rapidement seulement après avoir initié un traitement par perfusion d'insuline et de dextrose (pendant 15 heures) ainsi que d'une perfusion de glucagon et de gluconate de calcium (pendant 72 heures). Les auteurs du rapport ont commenté que la présentation clinique d'une surdose aux inhibiteurs calciques (hypotension, dysrythmie et hyperglycémie) auprès d'un enfant peut survenir même suite à la prise d'une dose aussi basse que 2.5 mg et que ces symptômes sont dose-dépendants, surtout lorsque la dose absorbée est de 10 mg ou plus.

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 pdp-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. Étant donné que l'absorption de l'amlodipine se fait lentement, le lavage d'estomac peut parfois être utile.

Dans un cas rapporté d'une surdose d'amlodipine chez un enfant de 11 mois dont la glycémie était de 382 mg/dL, une perfusion de dose élevée d'insuline à 0.5 u/kg/dL et une solution intraveineuse de dextrose 25%, de glucagon intramusculaire (pour maintenir l'euglycémie) et une infusion continue de gluconate de calcium (0,5 mEq/kg/h) après l'initiation de vasopresseurs, ont été bénéfiques et ont permis de normaliser la pression sanguine et des impulsions périphériques. Le patient avait aussi une insuffisance rénale, une oligurie, une insuffisance cardiaque congestive et un oedème pulmonaire qui ont été traités par dialyse péritonéale à 24 heures de son admission. Ces interventions ont permis de bien gérer ce cas de surdose d'amlodipine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition | Ingrédients non-médicinaux |
|-----------------------|--|--|
| orale | amlodipine 1 mg/mL (sous forme de bésylate d'amlodipine) | glycérol, maltitol liquide, eau purifiée |

Bouteille en verre ambré de type III

Système de fermeture : HDPE, EPE ouaté, fermeture sécurisée pour les enfants

Dispositif de dosage en polypropylène et piston HDPE violet d'une capacité de 5 ml et graduation de dosage à chaque 0,25 ml

Adaptateur de bouteille: polyéthylène basse densité

Emballage : 150 ml

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Oedème périphérique: À l'issue des essais cliniques, l'effet indésirable le plus courant a été un œdème périphérique léger ou modéré (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La fréquence de l'œdème périphérique s'est révélée proportionnelle à la dose; elle variait de 3.0 à 10.8% dans la gamme posologie 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.

Emploi concomitant avec des inhibiteurs puissants de la CYP 3A4 : L'administration de pdp-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). (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Effets de la prise de glycérol : Le glycérol est un ingrédient non-médicinal utilisé dans la formulation de la solution orale de pdp-AMLODIPINE. Avant d'initier le traitement avec pdp-AMLODIPINE, le patient devrait être informé que ce médicament contient du glycérol qui peut

causer des inconforts gastro-intestinaux, des effets laxatifs et des maux de têtes chez certains patients, en particulier chez les enfants.

L'utilisation de pdp-AMLODIPINE est contre-indiquée chez les patients atteints d'hyperglycérémie ou d'une déficience de la kinase glycérol (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Système 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 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

Patients en insuffisance cardiaque : En général, il est recommandé de faire preuve de prudence quand on administre un inhibiteur calcique à des patients en insuffisance cardiaque. Cependant, au cours d'essais cliniques à court et à long terme, on a observé que l'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 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 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Hypotension : À l'occasion, pdp-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 (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Système gastrointestinal

Patients avec une intolérance héréditaire au fructose : Puisque la formation du produit contient du maltitol liquide, l'utilisation de pdp-AMLODIPINE chez les patients ayant des problèmes héréditaires d'intolérance au fructose est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonctions hépatique / biliaire / pancréatique

Patients avec une insuffisance hépatique faible à modéré : 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Par conséquent, on devrait faire preuve de prudence quand on administre pdp-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**).

Patients avec une insuffisance hépatique sévère ou une défaillance hépatique : Étant donné que pdp-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 ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**). Un réglage graduel de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Même si l'amlopidine 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'amlopidine 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'amlopidine (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie reproductive et développementale**). On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration de pdp-AMLODIPINE à des femmes enceintes. Donc, en cas de grossesse, on devrait administrer pdp-AMLODIPINE seulement lorsque les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques encourus par la mère et le fœtus.

6.1.2 Allaitement

Lors d'études menées chez l'humain, la dose quotidienne moyenne d'amlopidine administrée aux mères était de 6,0 mg et les concentrations moyennes d'amlopidine 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'amlopidine s'élevait à 0,85. Étant donné que l'innocuité de l'amlopidine chez le nouveau-né n'a pas été établie, l'utilisation de pdp-AMLODIPINE est contre-indiquée chez les 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**).

6.1.3 Enfants

L'administration de pdp-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 (voir **INDICATIONS**).

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 pdp-AMLODIPINE dans le traitement de l'hypertension (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). De plus, les effets à long terme de l'amlopidine sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. Au moment de prescrire pdp-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 médecin compétent en la matière.

6.1.4 Personnes âgées

Chez les patients âgés (≥ 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 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 pdp-AMLODIPINE à des patients âgés. On recommande de régler la posologie en conséquence (voir **INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

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

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

HYPERTENSION

Dans les essais cliniques comparatifs où l'on a administré pdp-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) :

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

Peau et phanères : prurit (0,7 %).

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

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

Systeme 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

Dans les essais cliniques comparatifs où l'on a administré 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 cardiovasculaire : œdème (9,9 %), palpitations (2 %), étourdissements orthostatiques (0,6 %).

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

Appareil locomoteur : crampes musculaires (1 %).

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

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

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

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

Appareil respiratoire : dyspnée (1,1 %).

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

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

7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

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 (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.

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.

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

[†]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 ≤ 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 angioneurotique; or, ce type d'œdème peut s'associer à des difficultés respiratoires.

7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

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.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

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.

8.2 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 1- Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Nom usuel | Source de preuves | Effet | Commentaire clinique |
|--|-------------------|--|--|
| 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 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. | 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 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. 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. |
| 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 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. | |
| 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 modifié l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine ni la concentration sérique de la digoxine ou sa clairance rénale. | |
| Antiacides | EC | Chez 24 sujets, l'administration concomitante de Maalox ^{MD} (hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium) n'a pas eu d'effet sur le devenir d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine. | |

| | | | |
|---------------|----|--|---|
| Bêtabloquants | T | L'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur des bêtabloquants. | Quand on administre un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques en concomitance avec pdp-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 (PrViagra®) 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. | |
| Atorvastatine | EC | Chez des volontaires sains, l'administration en concomitance de doses multiples de 10 mg de pdp-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 |
| 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 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 hausse d'environ 40 % de la concentration minimale de cyclosporine lors de son administration concomitante avec l'amlodipine. | Il faut envisager de surveiller la concentration de cyclosporine chez les patients ayant subi une transplantation rénale qui sont traités par 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. | |

Légende: É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

8.3 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 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.

8.4 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 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

pdp-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 de l'amlodipine pour soulager l'angine de poitrine. L'amlodipine est un vasodilatateur des artères et des artéioles 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.

9.2 Pharmacodynamique

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.

Effet antihypertenseur chez les patients pédiatriques:

Deux cent soixante-huit (268) patients hypertendus de 6 à 17 ans ont été répartis de manière aléatoire une première fois pour recevoir pdp-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 pdp-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.

9.3 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.

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

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 particulières et états pathologiques

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

Enfants : On a mené deux études pour évaluer l'emploi de pdp-AMLODIPINE chez les enfants.

Dans une étude de pharmacocinétique, 62 patients hypertendus de plus de 6 ans ont reçu des doses de pdp-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. 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. : $0,28-1,09 \text{ h}^{-1}$).

Sexe : Dans une autre 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, $-3,8 \text{ mmHg}$ ($n = 33$).

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 :

Patients avec une insuffisance rénale faible à modérée: 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 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**).

Patients avec une insuffisance rénale sévère ou une défaillance rénale : Étant donné que pdp-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 ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**). Un réglage graduel de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

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 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**).

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver la bouteille en position verticale. Jeter 60 jours après ouverture.

Apportez les médicaments inutilisés à votre pharmacien local pour une élimination appropriée.

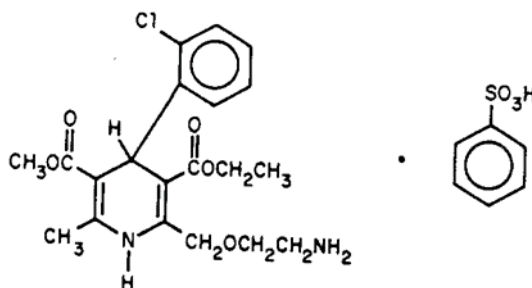
Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | |
|--------------------------|--|
| Nom propre / nom usuel : | bésylate d'amlodipine |
| Nom chimique : | benzosulfonate de 3-éthyl-5-méthyl-2-(2-aminoéthoxyméthyl)-4-(2-chlorophényl)-1,4-dihydro-6-méthyl-3,5-pyridinedicarboxylate |
| Formule moléculaire : | $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ |
| Masse moléculaire : | 567,1 |
| Formule de structure : | |



Propriétés physicochimiques:

Description:

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

Point de fusion (et de décomposition) 203 °C.

pKa: 9,02 à 23,5 °C

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude unicentrique, ouverte, randomisée, à dose unique, en chassé-croisé vivant à comparer la biodisponibilité de 1 x 5 mL (10 mg) d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) à 2 mg/ml de la solution orale développée par Rosemont Pharmaceuticals Ltd., Angleterre, à celle de 1 x 10 mg de Istin™ (bésylate d'amlodipine), comprimés de 10 mg fabriqués par Pfizer Limited, Royaume-Uni, a été menée auprès de 18 volontaires sains (12 hommes et 6 femmes) lorsqu'à jeun. Les résultats des 17 sujets (11 hommes et 6 femmes) qui ont terminé les deux périodes de l'étude sont résumés ci-dessous. La solution orale de pdp-AMLDODIPINE 1 mg/mL est proportionnelle à la concentration de 2 mg/mL administrée dans cette étude de biodisponibilité.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

| Amlodipine (Dose de 10 mg administrée soit sous forme de solution orale de 5 mL x 2 mg/mL ou de comprimé de 1 x 10 mg) À partir de données mesurées | | | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90% |
| ASC _{0-72h} (pg•h/mL) | 233933.14 242000.72 (26.25) | 224925.64 229092.82 (19.37) | 103.84 | 99.50 – 108.38 |
| ASC ₁ (pg•h/mL) | 321657.16 336094.36 (29.02) | 309306.53 316607.40 (21.57) | 103.99 | 98.68 – 109.60 |
| C _{max} (pg/mL) | 6694.98 7022.12 (32.25) | 6527.76 6678.71 (22.08) | 102.66 | 97.06 – 108.58 |
| T _{max} [§] (h) | 7.00 (5.00 – 16.00) | 6.00 (5.00 – 16.00) | | |
| T _½ [#] (h) | 37.75 (13.60) | 37.88 (14.50) | | |

* Solution orale d'amlodipine (bésylate d'amlodipine) 2 mg/mL par Rosemont Pharmaceuticals Ltd., Angleterre

† Comprimés Istin™ (bésylate d'amlodipine), 10 mg par Pfizer Limited UK, acheté au Royaume-Uni

§ Exprimé comme médiane (intervalle) seulement

Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité à court terme

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

| ESPÈCE | SEXE | VOIE D'ADM. | DL ₅₀ | Gamme des doses létales (en 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 at 100 | 400 |
| | F | p.o. | 140 | 2/10 at 100 | 250 |
| | M | i.v. | ind. | 1 | 10 |
| | F | i.v. | ind. | 1 | 10 |
| Rats* | M | p.o. | 393** | | |
| | F | p.o. | 686** | | |

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

** Sel de bésylate

+ Chiens d'Interfauna, France

++ Chiens du Japon

ind. Indéterminée : Les résultats n'ont pas permis de calculer la DL₅₀. Par conséquent, on indique la gamme des doses létales.

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.

Études à dose unique (dose maximale tolérée)

| ESPÈCE | VOIE D'ADM. | DOSE base mg/kg/jour | N ^{bre} d'animaux par dose | DURÉE | OBSERVATIONS |
|------------------------|----------------|----------------------|-------------------------------------|-------------|---|
| Chien | Orale (gavage) | 4 8 16 | 2 M | Dose unique | <p>À toutes les doses : une vasodilatation et une hausse du taux plasmatique d'aldostérone.</p> <p>À 4 mg/kg : une tachycardie compensatrice</p> <p>À 8 mg/kg : chez 1 chien sur 2, vomissements, sédation, troubles respiratoires et diarrhée 48 h après la prise. Rétablissement après 5 j. Tachycardie compensatrice.</p> <p>À 16 mg/kg : agonie et hyperthermie en moins de 24 h; hypotension corrigée en 2 à 6 j.; hausse passagère de la fréquence cardiaque.</p> <p>Examen histologique : 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 japonais) | Orale | 3,5 7 | 1 M 1 F | Dose unique | <p>Mortalité : 1 chien mâle à 7 mg/kg. Baisse des mouvements spontanés et rougeur de la conjonctive palpébrale et de la cavité buccale.</p> <p>À 7 mg/kg : 1 femelle a eu des vomissements, 1 mâle a fait de l'hypothermie et est resté en décubitus. Hématologie-chimisme sanguin : 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> |

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>À 10 mg/kg/jour: les souris sont mortes la 2^e sem. de l'étude.</p> <p>À 5 mg/kg/jour (mâles et femelles) et à 2,5 mg/kg/jour (mâles) : hausse de la consommation d'eau.</p> <p>À 5 mg/kg/jour - pathologie : hausse du poids du cœur et du foie associée au médicament.</p> |
| Rat (étude japonaise) | Orale (gavage) | 0 4 16 32 64 | 12 M 12 F | 1 mois | <p>À 64 mg/kg/jour : tous les rats sont morts en moins de 9 jours.</p> <p>À 32 mg/kg/jour : 12 rats sur 24 sont morts; baisse de l'alimentation, inhibition de la croissance, ptosis, diminution des mouvements spontanés.</p> <p>À 16 et à 32 mg/kg/jour : l'ensemble des effets sur le poids cardiaque, la hausse de la diurèse, l'équilibre des électrolytes et les surrénales a été similaire à celui observé après l'étude de 6 mois ci-dessous. On a noté aussi une hausse de l'azote uréique sanguin à 16 mg/kg/jour chez les mâles et à 32 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles.</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>À 21 mg/kg/jour : ptyalisme, inhibition de la croissance, hausse de l'azote uréique sanguin, hausse de la diurèse, effet sur l'équilibre électrolytique et sur les surrénales semblable à celui observé dans l'étude de 6 mois ci-dessous.</p> <p>Post mortem, on a noté aussi une dilatation de l'intestin grêle sans lésions morphologiques.</p> <p>À 7 mg/kg/jour : altération de l'excrétion urinaire des électrolytes. Aucun effet relié au médicament à la fin de la période de retrait de 1 mois.</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>À toutes les doses : effets rénaux: hausse de la diurèse et/ou de l'excrétion de Na-K-Cl, baisse de la concentration plasmatique de Na-K et/ou de Ca-Cl et hausse de l'urée;</p> <p><u>Post mortem</u> : hausse du poids du cœur.</p> <p>À 10 mg/kg/jour : 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 et 1 femelle) à 18 mg/kg/jour.</p> <p>À 18 mg/kg/jour : ptyalisme, inhibition de la croissance; effets rénaux: hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes et baisse du taux sérique des électrolytes; hausse de l'azote uréique sanguin.</p> <p>À 7 mg/kg/jour : inhibition de la croissance (mâles); effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes.</p> <p><u>Post mortem</u> : hausse du poids des surrénales (à 18 mg/kg), hausse du poids relatif du 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 to 4 | 2 M 2 F | Étude supplémentaire de 10 jours avec hausse graduelle de la dose (0,5 mg/kg /jour) | À 4 mg/kg : 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. <u>Histopathologie</u> : foyers de nécrose myocytaire et vacuolisation sarcosplasmique 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 | À toutes les doses : 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. À 1 mg/kg/jour - pathologie : 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 | À 0,5 mg/kg/jour : baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque; hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (femelles) À 0,5 mg/kg/jour - pathologie : 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. |

Génétoxicité

| Étude | Espèce ou cellule | Dose | Voie d'adm. | Observations principales |
|---|---|---|--------------------------------|---|
| Épreuve de 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 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 | <i>in vitro</i> | <u>Sans activation</u> : aucun signe de cassure chromosomique aux doses jusqu'à 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 jusqu'à 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 | <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 lymphomateuses de souris | 1,2 - 38 µg/ml | <i>in vitro</i> | Aucun signe d'effet mutagène génétique. |

Cancérogenèse :

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

Toxicologie reproductive et développementale:

| Espèces | Voie d'adm. | Dose base/mg/kg/jour | N ^{bre} 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. |
| 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 foetus ni d'effet tératogène du médicament. |
| Effet périnatal et post-natal | | | | | |
| Rat (SD) (étude japonaise) | Orale (gavage) | 0 1,4 2,8 7,0 | 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. |

14 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

NORVASC^{MD} (bésylate d'amlodipine comprimés à 2,5, à 5 et à 10 mg), Numéro de contrôle : 206420, Monographie de produit, PFIZER CANADA INC, le 12 septembre, 2017.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Prpdp-AMLODIPINE Solution orale d'amlodipine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **pdp-AMLODIPINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pdp-AMLODIPINE**.

Pourquoi pdp-AMLODIPINE est-il utilisé?

- Haute pression sanguine de légère à modérée (hypertension).
- Un type de douleur à la poitrine appelée angine. Il est utilisé pour les patients qui présentent encore des symptômes d'angine après avoir reçu certains autres médicaments.

pdp-AMLODIPINE peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments pour traiter ces conditions.

L'utilisation de pdp-AMLODIPINE est approuvée chez les patients âgés de plus de 6 ans.

Comment pdp-AMLODIPINE agit-il?

pdp-AMLODIPINE est un bloqueur des canaux calciques (BCC).

- Il aide à abaisser la pression sanguine en relaxant vos vaisseaux sanguins, ce qui facilite votre circulation sanguine.
- pdp-AMLODIPINE contrôle également la douleur à la poitrine en améliorant l'apport en sang et en oxygène vers le cœur et à réduire la charge de travail de votre cœur.

Quels sont les ingrédients de pdp-AMLODIPINE?

Ingrédients médicinaux : Bésylate d'amlodipine

Ingrédients non médicinaux : eau purifiée, glycérol, maltitol liquide

pdp-AMLODIPINE est offert sous la forme posologique suivante :

Solution orale, 1 mg/mL

Ne prenez pas pdp-AMLODIPINE si :

- vous êtes allergique à l'amlodipine (l'ingrédient actif de pdp-AMLODIPINE) ou à l'un des ingrédients non médicinaux énumérés ci-dessus;
- vous avez déjà fait une réaction allergique à un médicament similaire (d'autres bloqueurs des canaux calciques);
- votre pression est vraiment basse (tension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg);
- vous allaitez; vous ne devez pas allaiter si vous prenez pdp-AMLODIPINE parce qu'il se transfère dans le lait maternel.
- vous avez un trouble génétique où vous avez une accumulation de glycérol dans votre corps (hyperglycérémie)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pdp-AMLODIPINE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du

médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez ou avez eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins, y compris une insuffisance cardiaque;
- vous avez une rétrécissement d'une valve de votre cœur (sténose aortique);
- vous avez des problèmes de rein ou de foie;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; pdp-AMLODIPINE ne devrait pas être utilisé durant la grossesse, à moins d'indication contraire du médecin;
- vous ne pouvez pas digérer le fructose, un sucre simple que l'on trouve dans certains aliments. pdp-AMLODIPINE contient du fructose.
- vous avez plus de 65 ans.

Autres mises en garde à connaître :

- pdp-AMLODIPINE peut parfois causer une baisse de la pression sanguine. Votre professionnel de la santé surveillera votre pression sanguine. La surveillance est importante si vous avez subi un accident vasculaire cérébral ou si vous prenez d'autres médicaments pour réduire votre pression sanguine.
- pdp-AMLODIPINE n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans.
- rarement, vous pourriez avoir des symptômes plus graves d'angine ou avoir une crise cardiaque en prenant du pdp-AMLODIPINE. Cela peut arriver plus chez les patients qui ont un blocage sévère dans les artères de leur cœur.
- Si vous avez des problèmes de foie, vous pourriez recevoir une dose initiale plus faible de pdp-AMLODIPINE. Votre professionnel de la santé devrait aussi surveiller de près votre condition.
- pdp-AMLODIPINE contient du glycérol, ce qui peut causer des maux de tête, des maux d'estomac et de la diarrhée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pdp-AMLODIPINE:

- Cyclosporine, sirolimus (utilisé pour supprimer le système immunitaire)
- Clarithromycine, érythromycine, rifampine (des antibiotiques)
- Diltiazem (bloqueur des canaux calciques)
- Phénobarbital, phénytoïne (utilisé pour traiter les crises d'épilepsie)
- Kétoconazole, itraconazole (médicaments antifongiques)
- Ritonavir (utilisé pour traiter le VIH)
- Bêtabloquants
- Sildénafil (VIAGRA)
- Simvastatine, atorvastatine (utilisée pour traiter les taux élevés de cholestérol)
- Tacrolimus (utilisé pour empêcher le corps de rejeter un organe transplanté)
- Temsirolimus, évérolimus (utilisée pour traiter le cancer)
- Millepertuis (un produit de santé naturel)
- Pamplemousse ou jus de pamplemousse

Comment prendre pdp-AMLODIPINE :

Prenez pdp-AMLODIPINE exactement tel que prescrit par votre professionnel de la santé. Il peut être plus facile de prendre votre dose au même moment chaque jour. Par exemple, vous pouvez le prendre au petit-déjeuner, au dîner ou au coucher.

- Ce médicament contient 1 milligramme (1 mg) d'amlodipine dans chaque millilitre (1 mL) de solution.
- Prenez ce médicament par la bouche.
- Ne PAS agiter la bouteille avant l'emploi.
- Ne PAS mélanger ce médicament avec de la nourriture ou des boissons avant l'emploi.
- Ne consommez pas de pamplemousse ni de jus de pamplemousse pendant que vous prenez pdp-AMLODIPINE.
- N'arrêtez pas de prendre pdp-AMLODIPINE avant de parler à votre médecin.

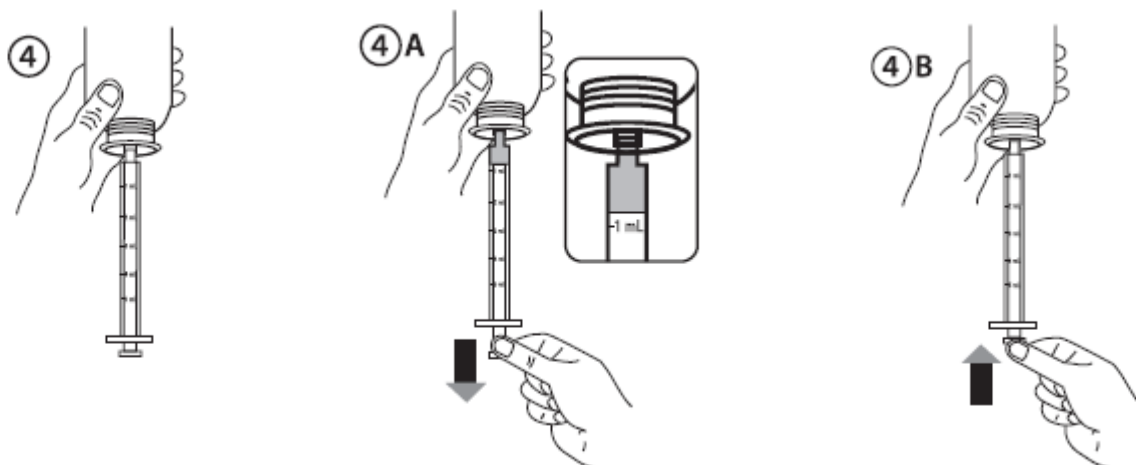
Mesurer votre dose en utilisant la seringue orale fournie

Mode d'emploi

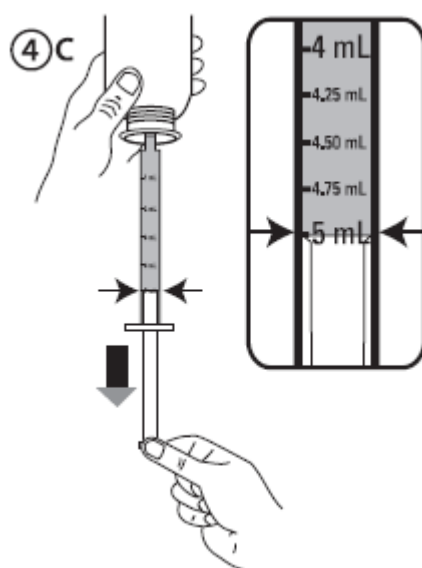
- **Pour ouvrir la bouteille** : appuyer sur le bouchon en plastique et tourner le dans le sens opposé des aiguilles d'une montre (figure 1).
- Retirer l'emballage en plastique de la seringue et de l'adaptateur de la seringue. Séparer l'adaptateur de la seringue. Insérez l'adaptateur solidement dans le goulot de la bouteille (figure 2). Laisser l'adaptateur dans le goulot de la bouteille pour une utilisation future.
- Saisir la seringue et l'insérer dans l'ouverture de l'adaptateur (figure 3).



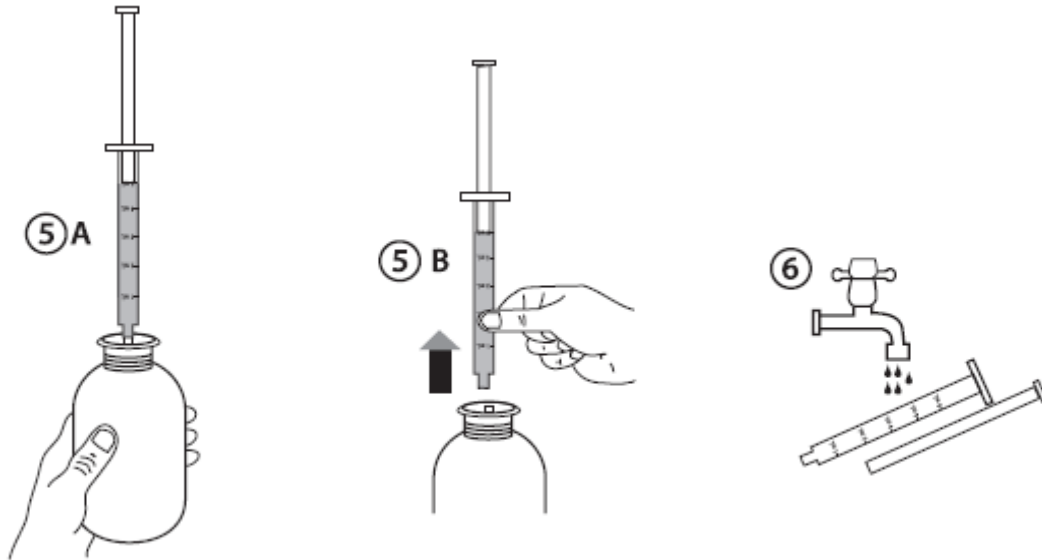
- Retourner la bouteille (figure 4).
- Remplir la seringue avec une petite quantité de solution en tirant sur le piston (figure 4-A). Repousser alors le piston afin d'éliminer les possibles bulles (figure 4-B).



- Retirer le piston jusqu'à la ligne de la seringue qui correspond à la quantité de millilitres (mL) prescrite par votre médecin. Aligner le bord plat supérieur du piston avec la quantité que vous devez prendre pour votre dose (figure 4-C).



- Retournez la bouteille, le bon côté vers le haut (figure 5-A).
- Retirez la seringue de l'adaptateur (figure 5-B).
- Placer l'extrémité de la seringue dans votre bouche et pousser lentement sur le piston vers l'intérieur. Cela libérera le médicament dans votre bouche.
- La seringue peut contenir 5 mL de pdp-AMLODIPINE. Si votre dose est supérieure à 5 mL, vous devrez répéter les dernières étapes pour ajouter plus de médicament à la seringue.
- Laver la seringue à l'eau et la laisser sécher avant de la réutiliser (figure 6).
- Fermez la bouteille avec le bouchon en plastique. Laisser l'adaptateur de la seringue dans la bouteille.

**Dose habituelle :**

Pour la haute pression sanguine et les douleurs à la poitrine chez les adultes, la dose initiale recommandée de pdp-AMLODIPINE est de 5 mg (5 mL), 1 fois par jour. Au besoin, votre médecin pourra augmenter la dose jusqu'à la dose maximale de 10 mg (10 mL), 1 fois par jour.

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

La dose initiale est de 2,5 mg (2,5 mL), 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 (2,5 mL) à 5 mg (5 mL), 1 fois par jour.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de pdp-AMLODIPINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

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.

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

En prenant pdp-AMLODIPINE, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires possibles :

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

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| COURANT Bouffées de chaleur : sensation de chaleur au visage | ✓ | | |
| Œdème : enflure des jambes ou des chevilles | ✓ | | |
| PEU FRÉQUENT Arythmie : battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers | | ✓ | |
| Augmentation de la fréquence, de la gravité et de la durée de l'angine de poitrine : sensation d'oppression ou de serrement à la poitrine | | ✓ | |
| Crise cardiaque : douleur, sensation de pesanteur et/ou de serrement dans la poitrine, douleur à la mâchoire et/ou au bras, essoufflement | | | ✓ |
| Trouble du foie : Coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit | | ✓ | |
| Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements et vertiges au moment de se lever d'une position assise ou couchée | ✓ | | |
| RARE Réactions allergiques : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou | | | ✓ |

| | | | |
|--|--|--|---|
| de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler | | | |
| Symptômes extrapyramidaux : raideur musculaire, spasmes, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, hypersalivation, difficulté à bouger librement | | | ✓ |

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Conserver la bouteille en position verticale.
- Jeter 60 jours après ouverture. Apportez la bouteille à votre pharmacien local pour une élimination appropriée.
- Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de pdp-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 les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant www.pendopharm.com, ou en téléphonant le 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.

Dernière révision : 5 mars 2021