ANSM - Mis à jour le : 03/10/2024

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**AMLOR 10 mg, gélule**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bésilate d'amlodipine..... 13,966 mg
Quantité correspondant à amlodipine..... 10,000 mg

Pour une gélule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule grise portant l'impression noire « AML 10 » sur une face et « VTRS »sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension.
Angor chronique stable.
Angor vasospastique (syndrome de Prinzmetal).

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

**Adultes**

Pour l'hypertension et l'angor, la posologie initiale habituelle est de 5 mg d'AMLOR une fois par jour, qui peut être augmentée jusqu'à une posologie maximale de 10 mg en fonction de la réponse individuelle du patient.

Chez les patients hypertendus, AMLOR a été utilisé en association avec un diurétique thiazidique, un alphabloquant, un bêtabloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans l'angor, AMLOR peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres anti-angineux chez les patients présentant un angor réfractaire aux dérivés nitrés et/ou à des doses adéquates de bêtabloquants.

Aucun ajustement posologique d'AMLOR n'est nécessaire lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

**Populations particulières**

*Patients âgés*

AMLOR utilisé à des doses similaires montre une bonne tolérance équivalente chez les patients âgés et les patients plus jeunes. Des schémas posologiques normaux sont recommandés chez les sujets âgés, mais une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Les recommandations de posologie n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée donc la dose doit être choisie avec précaution et doit démarrer à la dose efficace la plus faible (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine n'ont pas été étudiées en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlodipine doit être débutée à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

*Patients atteints d'insuffisance rénale*

Les changements des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale, une posologie usuelle est donc recommandée. L'amlodipine n'est pas dialysable.

*Population pédiatrique*

*Enfants et adolescents hypertendus de 6 ans à 17 ans*

La posologie antihypertensive orale recommandée chez les enfants âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg une fois par jour comme dose initiale, qui peut être augmentée jusqu'à 5 mg une fois par jour si la pression artérielle souhaitée n'est pas atteinte après quatre semaines. Des posologies supérieures à 5 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Une posologie d'amlodipine de 2,5 mg n'est pas possible avec ce médicament.

*Enfants de moins de 6 ans*

Il n'existe pas de donnée disponible.

**Mode d'administration**

Gélule pour administration orale.

**4.3. Contre-indications**

L'amlodipine est contre-indiquée chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité aux dérivés de la dihydropyridine, à l'amlodipine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Une hypotension sévère.
- Un choc (y compris choc cardiogénique).
- Une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de degré élevé).

- Une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

**Patients atteints d'insuffisance cardiaque**

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude à long terme contrôlée *versus* placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.

**Patients atteints d'insuffisance hépatique**

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent, l'amlodipine devra être initiée à la dose efficace la plus faible et avec précaution, aussi bien durant l'initiation du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Une augmentation posologique lente et une surveillance attentive peuvent être nécessaires chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

**Patients âgés**

Chez les sujets âgés, une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2).

**Patients atteints d'insuffisance rénale**

L'amlodipine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. Les changements des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

## 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

**Effets des autres médicaments sur l'amlodipine**

*Inhibiteurs du CYP3A4*

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine entraînant un risque accru d'hypotension.

La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

*Inducteurs du CYP3A4*

Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).

L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

*Dantrolène (perfusion)*

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

**Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments**

Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

*Tacrolimus*

Il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant.

*Inhibiteurs de la cible mécanique de la rapamycine (mTOR)*

Les inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur du CYP3A. En utilisation concomitante avec l'amlodipine, les inhibiteurs de mTOR peuvent avoir une augmentation de leur activité.

*Ciclosporine*

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0 % à 40 % en moyenne). Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.

*Simvastatine*

L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77 % de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les

patients traités par amlodipine.

Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.

### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Grossesse**

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.

Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3).

L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

**Allaitement**

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par l'amlodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par l'amlodipine pour la mère.

**Fertilité**

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

### 4.8. Effets indésirables

**Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cours de traitement sont des somnolences, des sensations vertigineuses, des céphalées, des palpitations, des bouffées vasomotrices, des douleurs abdominales, des nausées, des œdèmes des chevilles, des œdèmes et de la fatigue.

**Liste des effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par l'amlodipine selon les fréquences suivantes : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) ; rare (? 1/10 000 à 1/1 000) ; très rare ( 1/10 000) ; fréquence

indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|---|---|
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | Très rare | Leucocytopénie, thrombocytopénie |
| **Affections du système immunitaire** | Très rare | Réaction allergique |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | Très rare | Hyperglycémie |
| **Affections psychiatriques** | Peu fréquent | Dépression, changement de l'humeur (y compris anxiété), insomnie |
| | Rare | Confusion |
| **Affections du système nerveux** | Fréquent | Somnolence, sensation vertigineuse, céphalée (en particulier au début du traitement) |
| | Peu fréquent | Tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie |
| | Très rare | Hypertonie, neuropathie périphérique |
| | Fréquence indéterminée | Trouble extrapyramidal |
| **Affections oculaires** | Fréquent | Trouble visuel (y compris, diplopie) |
| **Affections de l'oreille et du labyrinthe** | Peu fréquent | Acouphène |
| **Affections cardiaques** | Fréquent | Palpitations |
| | Peu fréquent | Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) |
| | Très rare | Infarctus du myocarde |
| **Affections vasculaires** | Fréquent | Bouffée vasomotrice |
| | Peu fréquent | Hypotension |
| | Très rare | Vascularite |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | Fréquent | Dyspnée |
| | Peu fréquent | Toux, rhinite |
| **Affections gastro-intestinales** | Fréquent | Douleur abdominale, nausée, dyspepsie, troubles du transit (y compris diarrhée et constipation) |
| | Peu fréquent | Vomissement, sécheresse buccale |
| | Très rare | Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale |

| | | |
|---|---|---|
| **Affections hépatobiliaires** | Très rare | Hépatite, ictère, élévation de l'enzyme hépatique* |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | Peu fréquent | Alopécie, purpura, changement de coloration cutanée, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire |
| | Très rare | Angio-œdème, érythème polymorphe, dermite exfoliante, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité |
| | Fréquence indéterminée | Nécrolyse épidermique toxique |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques** | Fréquent | Œdème des chevilles, crampes musculaires |
| | Peu fréquent | Arthralgie, myalgie, douleur dorsale |
| **Affections du rein et des voies urinaires** | Peu fréquent | Trouble de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire |
| **Affections des organes de reproduction et du sein** | Peu fréquent | Impuissance, gynécomastie |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | Très fréquent | Œdème |
| | Fréquent | Fatigue, asthénie |
| | Peu fréquent | Douleur thoracique, douleur, malaise |
| **Investigations** | Peu fréquent | Augmentation du poids, diminution du poids |

* Évoquant généralement une cholestase.

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

### 4.9. Surdosage

Chez l'homme, l'expérience d'un surdosage intentionnel est limitée.

**Symptômes**

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale a été rapportée.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

**Traitement**

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage à l'amlodipine nécessite un soutien cardiovasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une élévation des membres et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à la condition qu'il n'existe aucune contre-indication à son emploi. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être bénéfique pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a montré une réduction des taux d'absorption de l'amlodipine.

Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur calcique sélectif à principalement effet vasculaire, code ATC : C08 CA01.**

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes :

1) L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et par conséquent réduit la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le cœur agit. Dans la mesure où la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction du travail du cœur diminue la consommation d'énergie myocardique et les besoins en oxygène.

2) Le mécanisme d'action de l'amlodipine comporte aussi probablement la dilatation des principales artères coronaires et artérioles coronaires, dans les régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente la délivrance d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal).

Chez les patients hypertendus, l'administration en une prise unique journalière apporte des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle à la fois en décubitus dorsal et en position debout pendant un intervalle de 24 heures. Grâce au délai d'action lent, une hypotension aiguë n'est pas associée à l'administration d'amlodipine.

Chez les patients atteints d'angor, l'administration en une prise unique journalière d'amlodipine augmente la durée totale de l'effort, le délai d'apparition de l'angor et d'un sous-décalage du segment ST de 1 mm, et elle diminue à la fois la fréquence des crises d'angor et la

consommation de comprimés de trinitrate de glycéryle.

L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou des changements des lipides plasmatiques, et convient aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

**Utilisation chez les patients atteints de coronaropathie**

L'efficacité de l'amlodipine pour la prévention des événements cliniques chez les patients atteints de coronaropathies a été évaluée au cours d'une étude indépendante, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* placebo menée chez 1 997 patients : l'étude CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, comparaison de l'amlodipine et de l'énalapril dans la limitation des épisodes de thrombose). Parmi ces patients, 663 ont été traités par de l'amlodipine 5-10 mg, 673 ont été traités par de l'énalapril 10-20 mg, et 655 par placebo, en complément d'un traitement standard par les statines, les bêtabloquants, les diurétiques et l'aspirine pendant deux ans. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 1. Les résultats indiquent que le traitement par l'amlodipine a été associé à un nombre moins important d'hospitalisations pour angor et de procédures de revascularisation chez les patients atteints de coronaropathies.

**Tableau 1. Incidence des critères d'évaluation cliniques significatifs de l'étude CAMELOT**

| | **Taux d'événements cardiovasculaires, nombre (%)** | | | **Amlodipine versus placebo** | |
|---|---|---|---|---|---|
| Critères d'évaluation | Amlodipine | Placebo | Enalapril | Risque relatif (IC à 95 %) | Valeur de p |
| **Critère principal** | | | | | |
| Événements indésirables cardiovasculaires | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | 0,003 |
| **Composants individuels** | | | | | |
| Revascularisation coronaire | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | 0,03 |
| Hospitalisation pour angor | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | 0,002 |
| IDM non fatal | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37 |
| AVC ou AIT | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19-1,32) | 0,15 |
| Mortalité cardiovasculaire | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | 0,27 |
| Hospitalisation pour ICC | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14-2,47) | 0,46 |
| Réanimation après arrêt cardiaque | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | NA | 0,04 |
| Apparition d'une maladie vasculaire périphérique | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |

Abréviations : ICC, insuffisance cardiaque congestive ; IC, intervalle de confiance ; IDM, infarctus du myocarde ; AIT, accidents ischémiques transitoires ; AVC, accident vasculaire cérébral.

**Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque**

Des études hémodynamiques et des études contrôlées basées sur des épreuves d'effort menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA II-IV ont montré qu'AMLOR n'entraînait aucune détérioration clinique de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée *versus* placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III-IV recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA a montré qu'AMLOR n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou de mortalité et de morbidité combinées avec l'insuffisance cardiaque.

Dans une étude de suivi à long terme contrôlée *versus* placebo (PRAISE-2) sur AMLOR chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs suggérant ou sous-jacents à une maladie ischémique, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'ECA, de digitaliques et de diurétiques, AMLOR n'a eu aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, AMLOR a été associé à une augmentation des notifications d'œdème pulmonaire.

**Étude sur le traitement préventif de l'insuffisance cardiaque (Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT)**

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, Étude sur le traitement antihypertenseur et hypolipémiant préventif des crises cardiaques), randomisée, en double aveugle, portant sur la morbidité et la mortalité a été réalisée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5 à 10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10 à 40 mg/jour (inhibiteur de l'ECA) comme traitement de première ligne par rapport à un diurétique thiazidique, la chlortalidone à la dose de 12,5 à 25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une moyenne de 4,9 ans.

Les patients présentaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire, notamment : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de six mois avant l'inclusion) ou documentation d'autres maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (au total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), cholestérol HDL 35 mg/dL (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme actuel (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal composite a regroupé les coronaropathies fatales ou l'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a été observé aucune différence significative au niveau du critère principal entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,98 ; IC à 95 % (0,90 à 1,07) ; p = 0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardiovasculaire composite) a été significativement supérieure dans le groupe de l'amlodipine par rapport au groupe de la chlortalidone (10,2 % *versus* 7,7 % ; RR : 1,38 ; IC à 95 % [1,25 à 1,52] ; p 0,001). Cependant, il n'a été observé aucune différence significative dans la mortalité de toute cause entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,96 ; IC à 95 % [0,89 à 1,02] ; p = 0,20.

**Utilisation chez l'enfant (âgés d'au moins six ans)**

Dans une étude portant sur 268 enfants âgés de 6 à 17 ans présentant une hypertension secondaire prédominante, une dose de 2,5 mg et une dose de 5,0 mg d'amlodipine ont été comparées à un placebo. Il est apparu que les deux doses réduisaient la pression artérielle systolique de manière significativement plus importante qu'un placebo. La différence entre les

deux doses n'a pas été statistiquement significative.

Les effets à long terme de l'amlodipine sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme de l'amlodipine d'un traitement chez l'enfant destiné à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire à l'âge adulte n'a pas été établie.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques

Après une administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine a été bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après dose. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21 L/kg. Des études *in vitro* ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante étaient liés aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliments.

### Biotransformation / élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une prise unique journalière. L'amlodipine est intensément métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % de métabolites étant excrétés dans l'urine.

### Insuffisance hépatique

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40-60 %.

### Patients âgés

Le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de l'amlodipine est similaire chez les sujets âgés et plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer avec pour conséquence une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. L'augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive a été conforme aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

### Population pédiatrique

Une étude pharmacocinétique de population a été menée chez 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans (34 patients étant âgés de 6 à 12 ans et 28 patients de 13 à 17 ans), traités par une posologie d'amlodipine comprise entre 1,25 et 20 mg administrée une fois ou deux fois par jour. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, la clairance orale typique (CL/F) a été respectivement de 22,5 et 27,4 L/h chez les garçons et de 16,4 et 21,3 L/h chez les filles. Une large variabilité de l'exposition entre les individus a été observée. Les données disponibles chez les enfants âgés de moins de 6 ans sont limitées.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

### Reprotoxicité

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

**Altération de la fertilité**

Il n'a été observé aucun effet sur la fertilité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en $mg/m^2$). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme sur une base en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

**Pouvoirs cancérigène et mutagène**

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en $mg/m^2$) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

*Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, amidon de maïs desséché, stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule

Gélatine, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane.

Encre d'impression

Gomme laque, oxyde de fer noir.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

5 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 30, 56, 90, 98 et 100 gélules sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).

30x1, 56x1, et 100x1 gélules sous plaquettes en dose unitaire (PVC-PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### 7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**VIATRIS UP**
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

#### 8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 333 133 5 7 : 30 gélules sous plaquettes (PVC-PVDC /Aluminium).
- 34009 372 438 8 9 : 90 gélules sous plaquettes (PVC-PVDC /Aluminium).

#### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 août 1990.
Date de dernier renouvellement : 8 février 2013 (illimité).

#### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

#### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l’ANSM.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.