**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amlovie 5.

*Amlodipine*

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 5 mg d’amlodipine (sous forme de bésilate d’amlodipine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION**

 Comprimé

Comprimé oblong blanc à blanc cassé, présentant une barre de cassure d’un côté.

Présentation : Boîte de 30 comprimés

**4. DONNÉES 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 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, amlodipine 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, amlodipine peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d’autres antiangineux chez les patients présentant un angor réfractaire aux dérivés nitrés et/ou à des doses adéquates de bêtabloquants.

Un ajustement posologique d’amlodipine n’est pas nécessaire lors de l’administration concomitante de diurétiques thiazidiques, de bêtabloquants et d’inhibiteurs de l’enzyme de conversion del’angiotensine.

*Populations particulières*

* Personnes âgées

Amlodipine 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 personnes âgées, mais une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution.

* Insuffisance hépatique

Une recommandation de posologie n’a pas été établie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose doit donc être déterminée avec prudence et le traitement doit débuter avec une dose se situant à la limite inférieure de l’intervalle thérapeutique. La pharmacocinétique de l’amlodipine n’a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Instaurer le traitement par amlodipine à la dose la plus faible possible et réaliser une titration lente de la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

* 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 4 semaines. Des posologies supérieures à 5 mg une fois par jour n’ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.
	+ Enfants de moins de 6 ans : il n’y a pas de données disponibles.

Mode d’administration

Comprimé pour administration orale.

**4.3 Contre-indications**

L’amlodipine est contre-indiquée chez les patients ayant

* 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, incluant choc cardiogénique,
* une obstruction de la voie d’éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de degré élevé),
* une insuffisance cardiaque sur le plan hémodynamique instable après un infarctus aigu du myocarde.

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi**

La sécurité et l’efficacité de l’amlodipine n’ont pas été établies en cas de crise hypertensive.

* Patients atteints d’insuffisance cardiaque

Les patients atteints d’insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Au cours d’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. Les inhibiteurs des canaux 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.

* Infarctus du myocarde.

Il n'y a pas de données pour soutenir l'utilisation de l'amlodipine seule, pendant ou moins d'un mois après un infarctus du myocarde.

* Utilisation chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique

La demi-vie de l’amlodipine est prolongée 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 peut être nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

* Utilisation dans l’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.

* Utilisation chez les personnes âgées

Chez les personnes âgées, une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution.

**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, hypericum perforatum).

Dantrolène (perfusion): Chez l’animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l’administration de vérapamil et de dantrolène en intraveineuse. Compte tenu du risque d’hyperkaliémie, il est recommandé d’éviter l’administration concomitante d’inhibiteurs des canaux calciques comme l’amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l’hyperthermie maligne.

* La consommation de pamplemousse / jus de pamplemousse doit être évitée lors de la prise d'amlodipine. La consommation de jus de pamplemousse peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'amlodipine, ce qui peut augmenter les effets de l'amlodipine sur la tension artérielle. Cette interaction a été observée avec d'autres antagonistes du calcium dihydropyridine et représente un effet de classe.

Effets de l’amlodipine sur d’autres médicaments

* Dans les études d’interactions cliniques, l’amlodipine n’a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l’atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine.
* Les données d'études in vitro sur le plasma humain indiquent que l'amlodipine n'a aucun effet sur la liaison aux protéines de la digoxine, de la phénytoïne, de la warfarine ou de l'indométacine.
* Les effets hypotenseurs de l’amlodipine s’ajoutent à ceux d’autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.
* Simvastatine : l’administration concomitante de plusieurs doses de 10 mg d’amlodipine et de 80 mg de simvastatine a augmenté l’exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à l’administration de simvastatine seule. Il convient de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients traités par amlodipine.
* Triméthoprime et association fixe de sulfaméthoxazole (co-trimoxazole): une incidence accrue d'hyperkaliémie a été observée chez des patients traités par inhibiteurs de l'ECA et de triméthoprime et en association fixe avec sulfaméthoxazole (Co-trimoxazole).
* Tacrolimus : il existe un risque d’augmentation du taux sanguin de tacrolimus lorsqu’il est administré avec de l’amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction est encore mal connu. Afin d’éviter la toxicité du tacrolimus, l’administration d’amlodipine chez un patient recevant du tacrolimus nécessite une surveillance du taux sanguin de tacrolimus ainsi qu’un ajustement de la dose de tacrolimus si nécessaire.
* Ciclosporine : aucune étude d’interaction médicamenteuse n’a été menée avec la ciclosporine et l’amlodipine chez des volontaires sains ou dans d’autres populations, à l’exception de patients ayant bénéficié d’une transplantation rénale. Chez ces derniers, des augmentations variables des concentrations minimales (moyenne de 0 % à 40 %) de ciclosporine ont été observées. Il faudra envisager de surveiller les taux de cyclosporine chez les patients sous amlodipine ayant bénéficié d’une translation rénale et la dose de ciclosporine devra être réduite si nécessaire.

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Fertilité

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs des canaux calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l’effet potentiel de l’amlodipine sur la fécondité. Au cours d’une étude menée chez le rat, des effets indésirables sur la fertilité des mâles ont été observés.

Grossesse

Chez la femme, la sécurité de l’amlodipine au cours de la grossesse n’a pas été établie. Dans les études chez l’animal, une toxicité sur la reproduction a été observée à doses élevées.

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 la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée avec une fourchette interquartile de 3 à 7%, avec un maximum de 15%. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. Une décision doit être prise soit d’interrompre l’allaitement soit d’interrompre le traitement par l’amlodipine en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

**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 céphalées, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée. Des précautions sont recommandées surtout 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.

| **Effets indésirables – Effet et fréquence par classe de système d’organe** |
| --- |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** |
| Leucocytopénie, thrombocytopénie | Très rare |
| **Affections du système Immunitaire** |
| Réactions allergiques | Très rare  |
| **Affections du système endocrine** |
| Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) | Fréquence indéterminée |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** |
| Hyperglycémie | Très rare |
| **Affections psychiatriques** |
| Insomnie, changements de l’humeur (y compris anxiété), dépression | Peu fréquent |
| Confusion | Rare |
| **Affections du système nerveux** |
| Somnolence, sensation vertigineuse, céphalée (en particulier au début de traitement) | Fréquent |
| Tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie | Peu fréquent |
| Hypertonie, neuropathie périphérique | Très rare |
| Trouble extrapyramidal | Fréquence indéterminée |
| **Affections oculaires** |
| Trouble visuel (y compris diplopie) | Fréquent |
| **Affections de l’oreille et du labyrinthe** |
| Acouphène | Peu fréquent |
| **Affections cardiaques** |
| Palpitations | Fréquent |
| Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) | Peu fréquent |
| Infarctus du myocarde | Très rare |
| **Affections vasculaires** |
| Bouffée vasomotrice | Fréquent |
| Hypotension | Peu fréquent |
| Vascularite | Très rare |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** |
| Dyspnée | Fréquent |
| Toux, rhinite | Peu fréquent |
| **Affections gastro-intestinales** |
| Douleur abdominale, nausées, dyspepsie, troubles du transit (y compris diarrhée et constipation) | Fréquent |
| Vomissements, sécheresse buccale | Peu fréquent |
| Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale | Très rare |
| **Affections hépatobiliaires** |
| Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques\* | Très rare |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** |
| Alopécie, purpura, changement de coloration cutanée, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire | Peu fréquent |
| Angio-œdème, érythème polymorphe, dermatite exfoliante, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité | Très rare |
| Nécrolyse épidermique toxique  | Fréquence indéterminée |
| **Affections musculosquelettiques et systémiques** |
| Œdèmes des chevilles, crampe musculaires | Fréquent |
| Arthralgie, myalgie, douleur dorsale | Peu fréquent |
| **Affections du rein et des voies urinaires**  |
| Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire  | Peu fréquent |
| **Affections des organes de reproduction et du sein** |
| Impuissance, gynécomastie | Peu fréquent |
| **Troubles généraux et anomalies au site d’administration**  |
| Œdème | Très fréquent |
| Fatigue, asthénie | Fréquent |
| Douleur thoracique, douleur, malaise | Peu fréquent |
| **Investigations** |
| Augmentation de poids, diminution de poids | Peu fréquent |

\* Evoquant généralement une cholestase.

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

**4.9 Surdosage**

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

* Symptômes

Les données disponibles suggèrent qu’un surdosage important pourrait 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.

* Traitement

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

L’administration d’un vasoconstricteur peut s’avérer utile pour rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, pour autant qu’il n’existe aucune contre-indication à son utilisation.

L’administration intraveineuse de gluconate de calcium peut s’avérer bénéfique pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l’utilisation de charbon jusqu’à 2 heures après l’administration d’amlodipine 10 mg a montré une réduction des taux d’absorption de l’amlodipine.

Etant donné que l’amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n’apportera probablement aucun bénéfice.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique :** Antagonistes du calcium, 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 résulte de l’effet relaxant direct sur les muscles lisses artériels. Le mécanisme précis qui permet à l’amlodipine de réduire l’angor n’a pas été complètement élucidé mais l’amlodipine diminue la charge ischémique totale grâce aux deux mécanismes suivants :

* 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.
* La dilatation des principaux vaisseaux coronaires et artérioles coronaires, tant au niveau des régions normales que des régions ischémiques, est probablement impliquée dans le mécanisme d’action de l’amlodipine. Cette dilatation augmente l’apport d’oxygène au myocarde chez les patients ayant des spasmes des artères coronaires (angor de Prinzmetal ou angor instable).

Efficacité et sécurité cliniques

L’amlodipine n’a été associée à aucun effet métabolique indésirable ni à aucune modification des taux plasmatiques de lipides. Elle convient pour le traitement de patients atteints d’asthme, de diabète et de goutte.

* Chez les patients souffrant d’hypertension, l’administration uni-quotidienne fournit des réductions cliniquement significatives de la tension artérielle, tant en position allongée que debout, pendant une période de 24 heures. En raison de son action progressive, l’administration d’amlodipine ne provoque pas la survenue d’une hypotension aiguë.
* 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 nitroglycérine.
* 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 2 ans. Les principaux résultats d’efficacité sont présentés dans le tableau suivant. 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.

| **Incidence des critères d’évaluation cliniques significatifs de l’étude CAMELOT** |
| --- |
|  | Taux d’événements cardio-vasculairesnombre (%) | Amlodipine versus placebo |
| Critères d’évaluation | Amlodipine | Placebo | Enalapril | Risque relatif(IC à 95%) | Valeur de p |
| **Critère principal** |
| Événements indésirables cardio-vasculaires | 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 patients atteints d’insuffisance cardiaque de classes NYHA II-IV ont montré qu’amlodipine 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’amlodipine 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 amlodipine chez des patients atteints d’insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs suggérant une maladie ischémique sous-jacente, traités par des doses stables d’inhibiteurs de l’ECA, de digitaliques et de diurétiques, amlodipine n’a eu aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire totale. Dans cette même population, amlodipine a été associé à une augmentation des notifications d’œdème pulmonaire.

* Étude sur le traitement préventif de l’insuffisance cardiaque (ALLHAT)

(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Étude sur le traitement préventif de l’insuffisance cardiaque 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 des canaux calciques) 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 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, y compris: antécédents d’infarctus du myocarde ou d’accident vasculaire cérébral (plus de six mois avant l’inclusion) ou documentation d’autres maladies cardio-vasculaires 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 cardio-vasculaire 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 cardio-vasculaire à l’âge adulte n’a également 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 d’environ 21 l/kg. Le pKa de l’amlodipine est de 8,6.

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 et élimination

L’amlodipine est principalement métabolisée par le foie en métabolites inactifs. 10 % de la substance mère et 60 % des métabolites sont excrétés par voie urinaire.

La demi-vie d’élimination plasmatique terminale est d’environ 35 à 50 heures et permet une administration uni-quotidienne.

* Insuffisance hépatique

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l’administration d’amlodipine chez des patients atteints d’insuffisance hépatique. Chez ces patients, la clairance de l’amlodipine est réduite, ce qui donne lieu à une demi-vie plus longue et à une augmentation d’environ 40 à 60 % de l’ASC.

* Patients âgés

Le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de l’amlodipine est similaire chez les personnes âgées 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 de 6 à 12 ans et les adolescents de 13 à 17 ans, la clairance orale typique (CL/F) était de respectivement 22,5 et 27,4 l/h chez les garçons et de respectivement 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**

* Toxicité sur la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction 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 fécondité

Il n’a été observé aucun effet sur la fécondité 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 (8 fois (sur base d’un patient pesant 50 kg) la dose maximale recommandée chez l’homme de 10 mg sur une base en mg/m2). Dans une autre étude menée chez le rat dans lequel 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.

* Cancérogenèse et mutagénèse

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 à et pour les rats deux fois (sur base d’un patient pesant 50 kg) la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m2) 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.

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients**

* Cellulose microcristalline
* Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
* Carboxyméthylamidon sodique (Type A)
* Stéarate de magnésium

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Stabilité et conditions de conservation**

* Durée de conservation : 36 mois.
* A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver dans l’emballage original.

**6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l’emballage extérieur**

Plaquette en opaque PVC-PVDC/Aluminium

Boîte contenant 30 comprimés (3 plaquettes de 10 comprimés).

**6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation**

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

**7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES**

 Liste I.

1. **FABRICANT**

Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A., S. Martinho do Bispo, 3045-016 Coímbra, Portugal.

1. **TITULAIRE DE L’ENREGISTREMENT**

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

**10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE**

Janvier 2019.