

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Amlogal Divule 10 mg comprimés enrobés.

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un comprimé contient 12,84 mg d'amlodipine maléate correspondant à 10 mg d'amlodipine.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés enrobés. Comprimé ovale sécable enrobé de gélatine blanc/jaune, rainurés sur une face.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

L'Amlogal Divule peut être employé comme traitement initial de l'hypertension et il peut être administré seul dans la majorité des cas. Les patients ne répondant pas suffisamment à un traitement par un antihypertenseur administré seul peuvent tirer profit de l'adjonction à ce traitement, de l'Amlogal Divule. Celui-ci a été utilisé en association avec un diurétique thiazidique, des alpha-bloquants, un bêta-bloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'Amlogal Divule peut être employé comme traitement initial de l'angine de poitrine, uniquement lorsque celle-ci est causée par une obstruction fixe (angor stable) et/ou un spasme (angor de Prinzmetal) des vaisseaux coronaires. L'Amlogal Divule peut s'employer seul, en monothérapie, ou en association avec d'autres médications des doses anti-angineuses chez les patients dont l'angor est réfractaire aux dérivés nitrés et/ou à des doses adéquates de bêta-bloquants.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

La dose initiale habituelle, tant dans l'hypertension que dans l'angor, est de 5 mg d'Amlogal Divule une fois par jour, soit ½ comprimé par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, cette dose peut être portée à un maximum de 10 mg par jour.

Aucune modification de la posologie n'est requise lorsque l'Amlogal Divule est administré concomitamment avec des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

*Population pédiatrique :*

##### Enfants âgés de 6 à 17 ans souffrant d'hypertension

La dose orale initiale recommandée dans le traitement de l'hypertension chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg une fois par jour. Il convient d'augmenter cette dose progressivement jusqu'à 5 mg une fois par jour, si la tension visée n'est pas atteinte au bout de 4 semaines. Une dose de plus de 5 mg par jour n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques et rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

La dose de 2,5 mg ne peut être obtenue avec des comprimés de "Amlogal Divule" 10 mg car ces comprimés ne sont pas conçus pour être coupés en quatre parties égales.

#### Enfants en dessous de 6 ans

Pas de données disponibles. L'effet de l'amlopodipine sur la tension artérielle chez les patients âgés de moins de 6 ans n'est pas connu.

#### *Patients âgés :*

A doses comparables, l'amlopodipine est aussi bien tolérée par les personnes âgées que par les sujets jeunes. Le schéma posologique classique est recommandé chez les personnes âgées. Cependant, l'augmentation de la dose sera faite avec précaution (voir sections 4.4 et 5.2).

#### *Patients Atteints d'insuffisance hépatique :*

Les doses recommandées n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. En conséquence, le choix de la dose sera envisagé avec prudence et commencera aux doses inférieures de l'intervalle posologique (voir sections 4.4 et 5.2).

La pharmacocinétique de l'amlopodipine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Chez ces patients, l'amlopodipine doit donc être initiée à la dose minimale et augmentée progressivement.

#### Mode d'administration

Voie orale

L'Amlogal Divule peut s'administrer avant ou après les repas, l'absorption restant la même dans les deux cas.

### **4.3 Contre-indications**

L'Amlogal est contre-indiquée chez les patients ayant présenté une hypersensibilité aux dihydropyridines, à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'Amlogal est également contre-indiquée dans le cas d'angor instable et au cours des jours suivant un infarctus du myocarde, ainsi que lors d'hypotensions sévères, de chocs (y compris le choc cardiogénique) et lors de l'obstruction de la voie efférente du ventricule gauche (ex : sténose aortique sévère).

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

La sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'amlopodipine dans les crises hypertensives n'ont pas été établies.

Les dihydropyridines peuvent provoquer une hypotension aiguë pouvant conduire à une hypoperfusion et à une tachycardie réflexe (angor paradoxal) bien que ces deux effets n'aient pas été rapportés à ce jour avec l'amlopodipine.

#### *Utilisation chez le patient âgé :*

Les pics plasmatiques d'amlopodipine apparaissent avec la même rapidité chez le patient âgé et chez le sujet jeune. L'élimination de l'amlopodipine tend à ralentir chez le patient âgé, d'où une augmentation de l'aire sous la courbe et de la demi-vie du médicament. L'augmentation de l'aire sous la courbe et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'une décompensation cardiaque avec œdème correspondent aux valeurs attendues pour les groupes d'âge étudiés. A doses égales, l'amlopodipine est également bien tolérée par les patients âgés et les sujets jeunes. Dès lors, aucune modification des schémas posologiques n'est recommandée. Néanmoins, l'augmentation de la dose doit être faite avec précaution (voir sections 4.2 et 5.2).

#### *Utilisation dans l'insuffisance rénale :*

L'amlopodipine est largement métabolisée en métabolites inactifs, 10 % de la dose administrée étant excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Les changements observés dans les taux plasmatiques d'amlopodipine ne sont pas en corrélation avec la sévérité d'une éventuelle insuffisance rénale et l'amlopodipine peut s'utiliser chez cette catégorie de patients aux doses normales. L'amlopodipine n'est pas dialysable.

#### ***Utilisation dans l'insuffisance hépatique :***

Comme c'est le cas pour tous les antagonistes du calcium, la demi-vie de l'amiodipine est allongée et les valeurs AUC sont plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les doses recommandées n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. En conséquence, le choix de la dose sera envisagé avec prudence et commencera aux doses inférieures de l'intervalle posologique (voir sections 4.2).

La pharmacocinétique de l'amiodipine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Chez ces patients, l'amiodipine doit donc être initiée à la dose minimale et augmentée progressivement.

#### ***Utilisation dans l'insuffisance cardiaque :***

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence.

Dans une étude à long terme contre placebo (PRAISE-2) destinée à évaluer l'amiodipine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de type III/IV selon la classification NYHA d'étiologie non ischémique, on a signalé davantage de cas d'œdème pulmonaire sous amiodipine que sous placebo (voir section 5.1.); bien que l'œdème pulmonaire peut être associé à une aggravation de l'insuffisance cardiaque, aucune différence significative dans l'incidence des cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque n'a été observée par rapport au placebo.

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amiodipine, devraient être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires ainsi que la mortalité.

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

L'amiodipine a été administrée en association avec des diurétiques thiazidiques, des alpha-bloquants, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des dérivés nitrés à longue durée d'action, la nitroglycérine administrée par voie sublinguale, des anti-inflammatoires non stéroïdes, des antibiotiques et des hypoglycémiants oraux.

##### ***Etudes spécifiques : effets d'autres médicaments sur l'amiodipine***

- Cimétidine : l'administration concomitante d'amiodipine et de cimétidine n'a pas modifié le comportement pharmacocinétique de l'amiodipine.
- Jus de pamplemousse : l'administration de 240 ml de jus de pamplemousse avec une dose orale unique d'amiodipine 10 mg chez 20 volontaires sains n'a pas eu d'effet significatif sur le comportement pharmacocinétique de l'amiodipine. Néanmoins, sa prise concomitante avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, entraînant une accentuation de l'effet hypotenseur.
- Aluminium/magnésium (antiacide) : l'administration d'aluminium ou de magnésium avec une dose unique d'amiodipine n'a pas eu d'effet significatif sur le comportement pharmacocinétique de l'amiodipine.
- Sildénafil : une dose unique de 100 mg de sildénafil administrée à des patients atteints d'hypertension essentielle n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'amiodipine. En administration combinée, chaque médicament a exercé séparément ses effets hypotenseurs spécifiques.
- Inhibiteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante de l'amiodipine avec les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à augmentation significative de l'exposition à l'amiodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez les personnes âgées. Une surveillance clinique et une adaptation de la dose peuvent donc être nécessaires.
- Les macrolides comme l'érythromycine ou la clarithromycine sont également des inhibiteurs du CYP3A4, il existe un risque accru d'hypotension chez les patients recevant de la clarithromycine avec de l'amiodipine. Une surveillance étroite de ces patients est recommandée lorsque l'amiodipine est administrée conjointement avec de la clarithromycine.
- Les inducteurs du CYP3A4:

Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amiodipine 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]).

- Le dantrolène (perfusion): chez les animaux, une fibrillation ventriculaire mortelle et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. En raison du risque d'hyperkaliémie, l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques tels que l'amiodipine doit être évitée chez les patients sensibles à l'hyperthermie maligne et dans la gestion de l'hyperthermie maligne.

#### ***Etudes spécifiques : effets de l'amiodipine sur les autres médicaments***

L'effet antihypertenseur de l'amiodipine s'ajoute aux effets antihypertenseurs d'autres médicaments ayant cette propriété.

- Atorvastatine : l'administration simultanée de multiples doses de 10 mg d'amiodipine avec l'atorvastatine 80 mg n'a pas entraîné de changements significatifs des paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatin à l'état d'équilibre.
- Digoxine : l'administration concomitante d'amiodipine et de digoxine n'a pas modifié les taux sériques et la clairance rénale de la digoxine chez des volontaires sains.
- Ethanol (alcool) : l'administration de doses uniques et multiples de 10 mg d'amiodipine n'a pas eu d'effet significatif sur le comportement pharmacocinétique de l'éthanol.
- Warfarine : l'administration combinée d'amiodipine et de warfarine n'a pas modifié le temps de prothrombine de la warfarine.
- Ciclosporine : des études pharmacocinétiques ont démontré que l'amiodipine n'altère pas de manière significative le comportement pharmacocinétique de la ciclosporine administrée concomitamment.
- Simvastatine : la coadministration de doses multiples de 10 mg d'amiodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine comparé à la simvastatine seule. La dose de simvastatine chez les patients sous amiodipine doit être limitée à 20 mg par jour.
- Inhibiteur de mTOR : il existe un risque d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus lorsqu'il est administré avec l'amiodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amiodipine 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.

#### ***Interactions avec les épreuves de laboratoire : aucune interaction connue.***

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

La sécurité d'utilisation chez la femme de l'amiodipine pendant la grossesse et la lactation n'a pas été établie. Lors des études chez l'animal, l'utilisation de fortes doses a montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir section 5.3). Dès lors, l'utilisation du produit au cours de la grossesse n'est recommandée que lorsqu'il n'existe pas d'autre médicament plus sûr ou lorsque la maladie elle-même comporte un risque plus important pour la mère comme pour le fœtus.

#### Allaitement

L'amiodipine 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'amiodipine sur les nourrissons est inconnu. Une décision sur l'opportunité de continuer/d'arrêter l'allaitement ou de continuer/arrêter le traitement par amiodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par amiodipine pour la mère.

#### Fertilité

Des changements biochimiques réversibles dans la tête des spermatozoïdes ont été rapportés chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes

concernant les effets potentiels de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude sur les rats, des effets indésirables ont été rapportés en rapport avec la fertilité masculine.

#### 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 prenant de l'amlodipine souffrent de vertiges, de céphalées, de fatigue ou de nausées, l'aptitude à réagir peut être diminuée. La prudence est recommandée en particulier au début du traitement.

#### 4.8        **Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité :

Les réactions les plus fréquemment rapportées pendant le traitement sont:

Somnolence, vertiges, céphalées, palpitations, bouffées congestives, douleurs abdominales, nausées, gonflement des chevilles, œdèmes et fatigue.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement avec l'amlodipine selon la fréquence suivante :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100 et < 1/10
Peu fréquent	≥ 1/1000 et < 1/100
Rare	≥ 1/10 000 et < 1/1000
Très rare	< 1/10 000
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

##### *Affections hématologiques et du système lymphatique :*

Très rare: leucocytopénie, thrombocytopénie.

##### *Affections du système immunitaire :*

Très rare : Réactions allergiques.

##### *Troubles du métabolisme et de la nutrition :*

Très rare : hyperglycémie.

##### *Affections psychiatriques :*

Peu fréquent : trouble du sommeil, irritabilité, changements d'humeur (y compris l'anxiété), dépression.

Rare : confusion.

##### *Affections du système nerveux :*

Fréquent : maux de tête (spécialement au commencement du traitement), vertiges et somnolence.

Peu fréquent : tremblements, syncope, hypoesthésie, bouche sèche, paresthésie, dysgueusie, hyperesthésie.

Très rare : hypertonie, neuropathie périphérique.

Fréquence indéterminée : des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

##### *Affections oculaires :*

Peu fréquent : troubles visuels (y compris une diplopie).

##### *Affections de l'oreille et du labyrinthe :*

Peu fréquent : acouphènes.

##### *Affections cardiaques :*

Peu fréquent : palpitations, syncope, tachycardie, douleur thoracique.

Au début du traitement, une aggravation de l'angor peut survenir.

Très rare : des cas isolés d'infarctus du myocarde et d'arrhythmies (y compris bradycardie, extrasystole, tachycardie ventriculaire et arrhythmies atriales) ainsi que des douleurs thoraciques ont été rapportées chez les patients avec maladie coronarienne artérielle. Cependant un lien avec l'amiodipine n'a pas été établi.

*Affections vasculaires :*

Fréquent : bouffées congestives.

Peu fréquent : hypotension.

Très rare : vascularite.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*

Peu fréquent : dyspnée, rhinite.

Très rare : toux.

*Affections gastro-intestinales :*

Fréquent : nausée, douleur abdominale

Peu fréquent : vomissements, troubles du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation), dyspepsie, sécheresse buccale.

Très rare : gastrite, pancréatite, hyperplasie gingivale.

*Affections hépatobiliaires :*

Très rare : enzymes hépatiques élevés (souvent associées à une choléstase), jaunisse, hépatite.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Peu fréquent : exanthème, prurit, alopecie, coloration ou décoloration de la peau, transpiration excessive, purpura, rash.

Très rare : angio-oedème, urticaire, photosensibilité.

Des cas isolés de réactions allergiques avec prurit, rash, angio-oedème et érythème multiforme exsudant, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson et oedèmes de Quincke ont été rapportés.

Fréquence indéterminée : Nécrolyse épidermique toxique.

*Affections musculo-squelettiques et systémiques*

Fréquent : gonflement des chevilles.

Peu fréquent : crampes musculaires, douleur dorsale, myalgie et arthralgie.

*Affections du rein et des voies urinaires*

Peu fréquent : troubles de la miction, augmentation de la fréquence de miction, nycturie.

*Affections des organes de reproduction et du sein*

Peu fréquent : impuissance, gynécomastie.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Fréquent : oedèmes, fatigue

Peu fréquent : asthénie, malaise, douleur, douleur thoracique.

*Investigations*

Peu fréquent : prise ou perte de poids.

### **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.

### **Belgique :**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance  
EUROSTATION II  
Place Victor Horta, 40/40  
B-1060 Bruxelles  
Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be)  
E-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

**Luxembourg :**

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et de Médicaments  
Villa Louvigny – Allée Marconi  
L-2120 Luxembourg  
Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicaments/index.html>

#### **4.9 Surdosage**

L'expérience d'un surdosage volontaire chez l'homme avec l'amiodipine est limitée. En bref, les cas de surdosage ont démontré que : (1) Des surdoses d'amiodipine de moins de 100 mg n'entraînent généralement pas de vasodilatation périphérique excessive. (2) Des surdoses d'amiodipine de plus de 100 mg entraînent une vasodilatation périphérique excessive, et une possible tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée allant jusqu'au choc fatal a été rapportée. Une hypotension cliniquement significative consécutive à un surdosage par l'amiodipine exige la mise en place d'un soutien cardiovasculaire actif avec notamment contrôle fréquent des fonctions cardiaque et respiratoire, mise en position surélevée des extrémités, et surveillance du volume des liquides circulatoires et du débit urinaire. Un vasoconstricteur peut se montrer utile pour ramener le tonus vasculaire et la pression artérielle, dans la mesure où son administration n'est pas contre-indiquée. Le gluconate de calcium par voie intraveineuse peut se montrer utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques. Etant donné que l'amiodipine est fortement liée aux protéines, il est peu probable que la dialyse soit d'aucune utilité. Il a été démontré que l'administration de charbon actif à des volontaires sains immédiatement ou jusque dans les 2 heures après l'ingestion d'amiodipine 10 mg a significativement réduit l'absorption d'amiodipine. Dans certains cas, un lavage gastrique peut s'avérer utile.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

Le maléate d'amiodipine a un poids moléculaire de 524,9 (base libre 408,9). Le maléate d'amiodipine est administré sous forme d'un mélange racémique.

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseurs – Antagonistes du calcium  
Code ATC : C08CA01

Le maléate d'amiodipine inhibe de façon sélective le flux transmembranaire des ions calcium, ses effets sur la cellule du muscle vasculaire lisse étant plus marqués que sur la cellule musculaire cardiaque.

Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amiodipine est attribuable à un effet de relâchement direct de la musculaire lisse. Le mécanisme précis permettant à l'amiodipine le soulagement de l'angor n'a pas encore été totalement élucidé ; cependant, l'amiodipine réduit la charge ischémique totale de deux manières, à savoir :

- ♦ L'amiodipine dilate les artéries périphériques et, partant, réduit la résistance périphérique (postcharge) qui s'oppose au travail du cœur. Etant donné que le rythme cardiaque demeure stable, cette réduction de la charge du cœur abaisse la consommation d'énergie et les besoins en oxygène du myocarde.

- Le mécanisme d'action de l'amlodipine fait probablement intervenir la dilatation des artères coronaires principales et des artéries coronaires, tant dans les régions saines que dans les zones ischémiques. Cette dilatation accroît l'apport d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme artériel coronaire (angor de Prinzmetal) et pourrait s'opposer à la vasoconstriction coronaire induite par le tabagisme.

Chez les hypertendus la prise quotidienne unique assure un abaissement cliniquement significatif des valeurs tensionnelles, en position couchée et debout, pendant une période de 24 heures. Du fait que l'action du médicament s'installe progressivement, l'hypotension aiguë n'est pas un inconvénient de l'administration d'Amlogal Divule.

Dans l'angor, la prise quotidienne unique d'amlodipine augmente le temps d'exercice total, le temps de survenue de la crise angineuse, ainsi que le temps d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm du segment S-T ; elle diminue à la fois la fréquence des crises angineuses et la consommation de nitroglycérine.

Les études in vitro ont montré qu'une proportion d'environ 97,5% de l'amlodipine circulante est liée aux protéines plasmatiques.

L'emploi de l'Amlogal Divule ne provoque pas d'effets métaboliques indésirables, ni de modifications du profil lipidique du plasma ; il peut s'administrer aux patients atteints d'asthme, de diabète sucré ou de goutte.

Des études hémodynamiques et des études cliniques contrôlées et axées sur des épreuves d'effort chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de type II-IV selon la classification de la NYHA, indiquent que l'amlodipine n'entraîne aucune détérioration clinique comme le montrent les mesures de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et des symptômes cliniques.

Une étude contre placebo (PRAISE), destinée à évaluer des patients présentant une insuffisance cardiaque de type III-IV selon la classification de la NYHA et traités à l'aide de digoxine, de diurétiques et d'inhibiteurs de l'ECA, indique que l'amlodipine n'entraîne pas d'augmentation du risque de mortalité ou du risque de mortalité et morbidité combinées chez les insuffisants cardiaques.

Dans une étude impliquant 268 enfants âgés de 6 à 17 ans souffrant principalement d'hypertension secondaire, une comparaison entre les doses de 2,5 mg et de 5,0 mg d'amlodipine avec un placebo a démontré que ces deux doses ont réduit considérablement plus la tension artérielle systolique que le placebo. Toutefois, il n'y avait pas de différence importante entre les deux doses.

L'effet à long terme de l'amlodipine sur la croissance, la puberté et le développement général n'a pas été étudié. L'efficacité à long terme d'un traitement par amlodipine pendant l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### **Absorption:**

Après administration de doses orales thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les pics sanguins étant atteints de 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est évaluée à 64-80%. Le volume de distribution est d'environ 21 litres/kg. L'absorption de l'amlodipine n'est pas influencée par la consommation d'aliments.

### **Biotransformation/Elimination :**

La demi-vie d'élimination finale du plasma atteint environ 35 à 50 heures, ce qui permet le schéma posologique d'une prise par jour. Les taux plasmatiques atteignent leur état d'équilibre (« steady state ») après 7 à 8 jours d'administration consécutive. L'amlodipine est largement métabolisée en métabolites inactifs, 10% du produit originel et 60 % des métabolites étant excrétés dans l'urine.

Une étude de population PK incluant 74 enfants âgés de 12 mois à 17 ans souffrant d'hypertension (dont 34 patients âgés de 6 à 12 ans et 28 patients âgés de 13 à 17 ans) a été menée. Dans cette étude, les enfants ont reçu un traitement par amlodipine à 1,25 et 20 mg administré une ou deux fois par jour. Chez les enfants de 6 à 12 ans et les adolescents de 13 à 17 ans, la clairance orale (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 grande variabilité d'exposition entre les individus a été constatée. Les données rapportées chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

### **5.3        Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'amiodipine ne présente également aucune toxicité chez l'animal de laboratoire lors d'études de reproduction, à l'exception d'un retard de la mise bas et un allongement de la période de travail chez le rat à des doses 50 fois supérieures au maximum recommandé chez l'homme.

## **6.        DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1        Liste des excipients**

Hydrogénophosphate de calcium hydraté  
Crospovidone  
Cellulose microcristalline  
Stéarate de magnésium  
Hypromellose  
Diéthyl phthalate  
Gélatine  
Jaune de quinoléine (E 104)  
Erythrosine (E 127)  
Dioxyde de titane (E 171).

### **6.2        Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3        Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4        Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Plaquette Alu-PVC/Alu.  
Boîte de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 et 100 comprimés.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6        Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7.        TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Laboratoires SMB S.A.  
Rue de la Pastorale 26-28  
B-1080 Bruxelles  
Tel : +32 2 411 48 28

Fax : +32 2 411 28 28  
E-mail : [mailcontact@smb.be](mailto:mailcontact@smb.be)

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE271302

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 12 janvier 2005  
Date de dernier renouvellement : 16 septembre 2011

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

01/2018  
Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 02/2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS:  
<http://notices.fagg-afmps.be>