

ANNEXE I**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT****1. DENOMINATION**

AMLOR 5 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**3. FORME PHARMACEUTIQUE****4. DONNEES CLINIQUES****4.1 Indications thérapeutiques**

- Traitement préventif des crises d'angor : angor d'effort, angor spontané (dont l'angor de Prinzmetal).
- Hypertension artérielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

- *Hypertension artérielle* :
la dose initiale est d'une gélule (à 5 mg) une fois par jour, qui pourra être augmentée à 10 mg par jour en une seule prise en fonction de la réponse au traitement.
- *Angine de poitrine* :
la dose initiale est d'une gélule (à 5 mg) une fois par jour, qui pourra être augmentée à 10 mg par jour en une seule prise en fonction de la réponse au traitement.

La dose quotidienne maximale est de 10 mg.

- Chez le sujet âgé
L=amlodipine, utilisée à des doses similaires chez le sujet âgé ou le sujet plus jeune, est tolérée de la même manière.
- Chez l'insuffisant rénal
Le traitement peut être débuté à la posologie usuelle recommandée. Les variations des concentrations plasmatiques ne sont pas corrélées avec le degré d'insuffisance rénale. L=amlodipine n'est pas dialysable.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses d'amlodipine en cas d'association avec des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

4.3 **Contre-indications**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'hypersensibilité aux dihydropyridines.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'association au dantrolène (cf. Rubrique 4.5 " Interactions médicamenteuses@).

4.4 **Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

Mises en garde

- L'efficacité et la tolérance de l'amlodipine n'ayant pas été étudiées chez l'enfant, son utilisation chez l'enfant est déconseillée.
- En cas de survenue de signes cliniques (asthénie, anorexie, nausées persistantes), il est recommandé de doser les enzymes hépatiques. En cas d'élévation des taux et, à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu.

Précaution d'emploi

- Insuffisance hépatique :
La demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez l'insuffisant hépatique (cf. Rubrique 5.2 A Propriétés pharmacocinétiques@). Les recommandations posologiques à suivre dans ce cas n'ayant pas encore été établies, il convient d'administrer le produit avec précaution chez ces patients.
- Grossesse et allaitement (cf. Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement).

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

Association déconseillée (par mesure de prudence)

+ Dantrolène (perfusion)

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Alpha-1-bloquants (alfuzosine, prazosine)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère. Surveillance clinique. Recherche d'hypotension orthostatique dans les heures qui suivent la prise du médicament α_1 -bloquant (en particulier en début de traitement par celui-ci).

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Rifampicine

Décrit pour vérapamil, diltiazem et nifédipine. Diminution des concentrations plasmatiques de l=antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l=antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Itraconazole : par extrapolation à partir de la nifédipine, de la féلودipine et de l=isradipine

Risque majoré d=oedèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l=itraconazole et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ β -bloquants

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits et susceptible de s'ajouter aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques)

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

+ Corticoïdes, tétracosactide (voie générale)

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

Par ailleurs, l'amlodipine ne modifie pas les taux plasmatiques ou la clairance rénale de la digoxine chez le volontaire sain.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l=animal n=ont pas mis en évidence d=effet tératogène. En l=absence d=effet tératogène chez l=animal, un effet malformatif dans l=espèce humaine n=est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l=espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l=animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n=existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l=amlodipine lorsqu=elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l=amlodipine pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant le passage de l'amlodipine dans le lait maternel.

Cependant, comme avec d'autres dihydropyridines, les quantités retrouvées dans le lait maternel sont faibles, et aucun effet indésirable n'a été rapporté sur la base de quelques cas isolés.

Par mesure de précaution, il convient d'éviter, si cela est possible, l'administration de ce médicament chez la femme qui allaite.

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

En début de traitement, une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges (cf. Rubrique 4.8 **Effets indésirables**).

4.8 Effets indésirables

- Les effets indésirables les plus fréquemment notés sont en rapport avec l'action vasodilatatrice du produit : céphalées, rougeurs ou sensation de chaleur de la face. Habituellement ils apparaissent durant les premières semaines de traitement et s'atténuent lors de la poursuite.
Comme avec les autres dihydropyridines, un oedème à la chevilles et/ou de la face peut apparaître. Son apparition est plus fréquente aux doses élevées.
- On observe plus rarement :
 - . *effets cardiaques* : tachycardies, palpitations, syncope ;
 - . *effets cutanéomuqueux* : alopecie, augmentation de la sudation, réaction allergique incluant prurit, éruption et angio-oedème. Comme avec les autres dihydropyridines, un élargissement gingival léger a été rapporté chez les patients atteints d'une gingivite/parodontite prononcée. L'élargissement peut être évité ou disparaître avec une hygiène buccale soigneuse ;
 - . *effets digestifs* : douleurs abdominales, dyspepsie, dysgueusie, perte de l'appétit, nausées, diarrhée, constipation, bouche sèche ;
 - . *effets neuromusculaires* : crampes musculaires, myalgie, arthralgie ;
 - . *effets hépatiques* : hépatite, ictère et élévation des enzymes hépatiques ont été très rarement rapportés (principale en rapport avec une cholestase) dont quelques cas assez sévères pour entraîner une hospitalisation. Elle sont réversibles à l'arrêt du traitement.
 - . *effets pulmonaires* : dyspnée ;
 - . *effets génito-urinaires* : pollakiurie, impuissance comme cela a été décrit sous d'autres anti-hypertenseurs, gynécomastie ;
 - . *effets neuropsychiques* : asthénie, sensations vertigineuses, troubles du sommeil, paresthésies, tremblements, troubles de la vue, troubles dépressifs ;
 - . *effet général* : malaise ;
 - . *effet sanguin* : thrombopénie ;
 - . *effet vasculaire* : vascularite.

- Comme avec les autres antagonistes calciques, les événements suivants ont été rarement rapportés : douleurs angineuses, infarctus du myocarde, arythmie. Ils peuvent être liés à la pathologie préexistante au traitement, et doivent faire discuter la poursuite du traitement.

4.9 Surdosage

Un surdosage massif pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique entraînant une hypotension systémique marquée et probablement prolongée. Toute hypotension consécutive à une intoxication aiguë nécessite une surveillance en unité de soins intensifs cardiologiques. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle. L=amlodipine n=est pas dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

INHIBITEUR CALCIQUE SELECTIF A EFFET VASCULAIRE (C08 CA01 : DERIVE DE LA DIHYDROPYRIDINE)

L'amlodipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines qui agit à la fois sur les sites de fixation des canaux calciques de la 1-4 dihydropyridine et du diltiazem. Elle inhibe de manière prolongée l'entrée du calcium empruntant les canaux calciques lents au niveau des cellules musculaires lisses et des cellules myocardiques. Comme les autres dihydropyridines, l'amlodipine possède chez l'animal des propriétés diurétiques et natriurétiques.

Le mécanisme de l'action antihypertensive est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction significative des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout sur l'ensemble du nyctémère sans entraîner d'accélération de la fréquence cardiaque. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.

L'amlodipine diminue les résistances périphériques totales (post-charge) sans induire de tachycardie réflexe. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde *et de ses besoins en oxygène*. Elle entraîne une vasodilatation des artères et artérioles coronaires en augmentant ainsi l'apport myocardique en oxygène.

Chez les patients angoreux, l'administration d'amlodipine augmente la durée de l'effort, le délai d'apparition de l'angor et du sous-décalage du segment ST et réduit à la fois la fréquence des crises d'angine de poitrine et la consommation de trinitrine.

Comme les autres antagonistes du calcium, l'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients présentant diabète ou goutte.

Chez les patients transplantés rénaux hypertendus traités par ciclosporine, l'amlodipine, administrée à la posologie usuelle, diminue la pression artérielle, augmente le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire et diminue les résistances vasculaires rénales. Les conséquences à long terme de ces modifications sur la fonction du greffon ne sont pas évaluées.

Une étude randomisée en double aveugle appelée the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) a été conduite pour comparer les effets de l'amlodipine ou du lisinopril à la chlorthalidone, en traitement de première intention, chez des patients atteints d'hypertension artérielle légère à modérée.

33357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients avaient au moins un facteur de risque de coronaropathie additionnel incluant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral > 6 mois ou d'une autre maladie cardio-vasculaire liée à l'athérosclérose (51,5% au total), un diabète de type 2 (36,1%), un HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), une hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9%), un tabagisme (21,9%).

Le critère principal était une composante de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal.

11,3% des patients du groupe amlodipine ont présenté un événement du critère principal versus 11,5% des patients du groupe chlorthalidone (RR 0,98 95% IC [0,90-1,07] p=0,65).

Parmi les critères secondaires:

- le taux de mortalité toutes causes a été de 16,8% versus 17,3% dans le groupe amlodipine et chlorthalidone respectivement (amlodipine versus chlorthalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20);
- l'incidence de l'insuffisance cardiaque (composante d'un critère combiné cardiovasculaire) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine comparée au groupe chlorthalidone (10,2% versus 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001).

L'étude n'a pas montré la supériorité d'un des groupes de traitement sur le critère principal, une analyse des résultats conduite a posteriori a suggéré que l'amlodipine réduit les décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal, ainsi que la mortalité toutes causes, de façon comparable à la chlorthalidone.

Dans une étude randomisée en double aveugle appelée the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT), comparant les effets de l'amlodipine versus placebo chez des patients coronariens avérés ayant une pression artérielle diastolique <100 mm Hg, un total de 1997 patients ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 2 ans. Ces patients n'avaient pas d'insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection \geq 40%. Quatre-vingt quatre pour cent des patients avaient une hypercholestérolémie, 60% de l'hypertension, 38% un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), 18% étaient diabétiques et 4% avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral. Les facteurs de risque, en particulier l'hypertension, étaient contrôlés à l'inclusion et le traitement de fond optimisé (aspirine 95 %, statines 83 %, β -bloquants 76%).

Le critère principal d'évaluation était le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire dans le groupe amlodipine et placebo, parmi lesquels: décès d'origine cardiovasculaire, IDM non-fatal, arrêt cardiaque réanimé, revascularisation coronaire, hospitalisation pour angor ou insuffisance cardiaque congestive, accident vasculaire cérébral fatal ou non fatal, accident ischémique transitoire et apparition d'une artérite des membres inférieurs.

Une diminution significative des pressions artérielles moyennes systolique et diastolique a été observée dans le groupe amlodipine (respectivement - 4,8 et - 2,5 mmHg) alors que dans le groupe placebo, celles-ci ont augmenté (respectivement + 0,7 et + 0,6 mmHg). La différence était très significative entre les deux groupes ($p < 0,001$).

Un événement du critère principal a été observé chez 16.6% des patients du groupe amlodipine contre 23.1% des patients du groupe placebo (réduction de risque de 31%, intervalle de confiance à 95% de 12% à 46%). La différence portait essentiellement sur les hospitalisations pour angor et les revascularisations coronaires.

Les taux d'arrêt de traitement étaient similaires dans les deux groupes, mais des oedèmes périphériques sont survenus chez 32,4% des patients sous amlodipine, contre 9,6% sous placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée.

Sa biodisponibilité (absolue) *varie entre 64 et 80 %*. Le pic plasmatique est tardif, survenant 6 à 12 heures après la prise. Le volume de distribution est de 21 l/kg. La demi-vie d'élimination terminale est de 35 à 50 heures et permet une prise unique quotidienne. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration.

L'amlodipine est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Les études in vitro ont montré que l'amlodipine circulante est liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques d'amlodipine sont plus élevées que chez le patient jeune, sans traduction clinique, la demi-vie d'élimination terminale étant inchangée.

Une augmentation de la demi-vie est observée en cas d'insuffisance hépatique.

Chez le patient insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PFIZER

23-25 avenue du Docteur Lannelongue
75668 PARIS CEDEX 14

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE III**ETIQUETAGE****DENOMINATION**

AMLOR 5 mg, gélule

COMPOSITION QUALITATIVE**COMPOSITION QUANTITATIVE****FORME PHARMACEUTIQUE****LISTE DES EXCIPIENTS QUI ONT UN EFFET NOTOIRE****INDICATIONS THERAPEUTIQUES****MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Se conformer à la prescription médicale.

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS**LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE AVANT UTILISATION****MISES EN GARDE SPECIALES****PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS****NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT****MEDICAMENT AUTORISE N^o****CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

NUMERO DE LOT DE FABRICATION**DATE LIMITE D'UTILISATION**

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L=EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L=ABSENCE D=EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.