

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrACT AMLODIPINE**

Comprimés de bésylate d'amlodipine

Comprimés de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg  
amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine)

USP

Antihypertenseur et antiangineux

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
Canada M1B 2K9  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 6 mai 2014

Date de révision :  
Le 11 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274577

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de la plus récente autorisation	
--	--

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>7</b>
7.1 Cas particuliers .....	9
7.1.1 Grossesse.....	9
7.1.2 Allaitement .....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques .....	12
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	14
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>14</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	14
9.4 Interactions médicament-médicament.....	15
9.5 Interactions médicament-aliments .....	19
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	19
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	19
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>20</b>
10.1 Mode d'action .....	20
10.2 Pharmacodynamie.....	20
10.3 Pharmacocinétique .....	22
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>23</b>
<b>12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>23</b>

<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>25</b>
14.2 Études de biodisponibilité comparatives .....	25
<b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>25</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>25</b>
<b>17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>32</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....</b>	<b>33</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

ACT AMLODIPINE (comprimés de bésylate d'amlodipine) est indiqué pour :

- **Hypertension**

ACT AMLODIPINE est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.

On a constaté que l'on peut associer ACT AMLODIPINE à un diurétique, à un bêtabloquant ou à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et que cette association produit un effet antihypertenseur additif.

- **Angine chronique stable**

ACT AMLODIPINE est indiqué pour le traitement de l'angine chronique stable (angine d'effort) chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré l'administration de doses suffisantes d'un bêtabloquant ou d'un dérivé nitré ou encore, chez ceux qui ne peuvent tolérer ces agents.

On peut faire l'essai d'ACT AMLODIPINE en association avec un bêtabloquant pour traiter les patients atteints d'angine chronique stable dont la fonction ventriculaire est normale. Quand on établit un tel traitement, on doit prendre soin de surveiller de près la tension artérielle, car une telle association peut causer de l'hypotension.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (6 à 17 ans) :** D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'ACT AMLODIPINE ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'emploi chez les enfants (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#), [7.1.3 Enfants](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

L'administration d'ACT AMLODIPINE chez l'enfant de moins de 6 ans n'est pas recommandée (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les données d'études cliniques indiquent que l'utilisation chez les personnes âgées est associée à des différences en ce qui concerne l'innocuité et l'exposition (voir [7.1.4 Personnes âgées](#), [10.3 Pharmacocinétique](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

ACT AMLODIPINE est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à ce médicament, à tout ingrédient, médicinal ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Hypersensibilité aux autres dihydropyridines. Le bésylate d'amlodipine est un bloqueur des canaux calciques de type dihydropyridinique.
- Allaitement (voir [7.1.2 Allaitement](#)).
- Hypotension grave (pression systolique inférieure à 90 mmHg).
- Choc, y compris le choc cardiogénique.
- Obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique de grade élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

- Pour l'hypertension et l'angine de poitrine, la dose initiale d'ACT AMLODIPINE recommandée est de 5 mg une fois par jour. Au besoin, on peut augmenter la dose après 1 ou 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 10 mg une fois par jour.
- **Administration chez les patients âgés et dans les cas d'insuffisance rénale :** La dose initiale recommandée chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux qui souffrent d'insuffisance rénale est de 5 mg une fois par jour. On peut augmenter la dose progressivement au besoin, tout en surveillant de près l'état du malade (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Administration dans les cas d'insuffisance hépatique :** On n'a pas établi la posologie du médicament chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Quand on administre ACT AMLODIPINE à ces patients, on doit ajuster soigneusement la posologie en augmentant graduellement la dose en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au traitement.

On devrait songer à la possibilité d'amorcer le traitement avec une dose de 2,5 mg une fois par jour (voir [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

- **Administration chez l'enfant (6 à 17 ans) :** La posologie antihypertensive efficace du médicament administré par voie orale chez les patients de 6 à 17 ans est de 2,5 à 5 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes supérieures à 5 mg n'ont fait l'objet d'aucune étude. Il convient de choisir la posologie en fonction des besoins médicaux du patient (voir [7.1.3 Enfants](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

#### 4.4 Administration

ACT AMLODIPINE peut être administré une fois par jour, à tout moment de la journée, avec ou sans aliments.

#### 4.5 Dose oubliée

Le patient doit être informé qu'en cas d'oubli d'une dose, il doit prendre la dose omise dès qu'il se rend compte de son oubli, sauf s'il s'est écoulé plus de 12 heures. Si tel est le cas, le patient doit attendre l'heure de la prochaine dose et poursuivre son traitement selon l'horaire habituel. Le patient ne doit pas prendre une dose double pour compenser celle qu'il a oubliée.

### 5 SURDOSAGE

**Symptômes :** Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive entraînant une hypotension marquée, qui peut se prolonger, et parfois, une tachycardie réflexe. Chez l'humain, les cas de surdosage par le bésylate d'amlodipine sont rares. Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de charbon dans les 2 heures suivant l'administration de 10 mg d'amlodipine a réduit la vitesse d'absorption de l'amlodipine. Un patient qui avait absorbé 70 mg d'amlodipine et une benzodiazépine est tombé en état de choc, lequel s'est montré réfractaire au traitement. Le patient est alors décédé. Chez un enfant de 19 mois qui avait absorbé 30 mg d'amlodipine (environ 2 mg/kg), on n'a observé aucun signe d'hypotension, sauf de la tachycardie (180 battements/min). On lui a administré du sirop d'ipéca 3 heures et demie après l'ingestion et on l'a gardé en observation (jusqu'au lendemain); on n'a noté aucune séquelle.

**Traitement :** Une hypotension d'importance clinique due à un surdosage nécessite un traitement d'appoint du système cardiovasculaire incluant des périodes fréquentes de surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire, l'élévation des membres et la surveillance du volume circulant et de la diurèse. Un vasoconstricteur (comme la norépinéphrine) peut être utile pour rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, à la condition qu'il n'y ait aucune contre-indication. Étant donné qu'ACT AMLODIPINE se lie en grande partie aux protéines, il est peu probable que l'hémodialyse soit d'une grande utilité. L'administration de gluconate de calcium par la voie intraveineuse peut contribuer à corriger les effets du blocage des canaux calciques. Il y a prolongation de la clairance de l'amlodipine chez les patients âgés et chez ceux dont la fonction hépatique est altérée.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydrogénophosphate de calcium dihydraté et stéarate de magnésium.

Description :

Comprimés oraux

2,5 mg : Comprimés blancs à blanc cassé en forme de diamant, portant les marques « AM 2 » d'un côté et « > » de l'autre.

5 mg : Comprimés blancs à blanc cassé en forme d'octogone allongé, portant les marques « AM | 5 » d'un côté et « > » de l'autre.

10 mg : Comprimés blancs à blanc cassé en forme d'octogone allongé, portant les marques « AM | 10 » d'un côté et « > » de l'autre.

### Conditionnement

Offert en :

2,5 mg : Flacons de PÉHD contenant 100 comprimés

5 mg : Flacons de PÉHD contenant 100 ou 500 comprimés

10 mg : Flacons de PÉHD contenant 100 ou 500 comprimés

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

**Sevrage des bêtabloquants :** ACT AMLODIPINE n'assure aucune protection contre les dangers de l'interruption brusque d'un traitement par bêtabloquants. Un tel retrait doit donc se faire graduellement.

**Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 :** L'utilisation d'ACT AMLODIPINE avec des médicaments qui produisent une forte inhibition du CYP3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine ou le ritonavir, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'amlodipine et être associée à de graves effets (voir [9.3 Interactions médicament-médicament](#)). Pareille utilisation concomitante doit être évitée.

D'après les conclusions d'une étude observationnelle, le risque d'hospitalisation en raison de lésion rénale aiguë chez les patients âgés (> 65 ans) sous amlodipine était plus élevé en cas d'administration concomitante de clarithromycine qu'en cas d'administration concomitante d'azithromycine [rapport de cotes : 1,61 (IC<sub>95</sub> % : 1,29 – 2,02)].

### **Appareil cardiovasculaire**

**Intensification de l'angine de poitrine ou survenue d'un infarctus du myocarde :** Il est arrivé en de rares occasions que des patients, particulièrement en présence d'une coronaropathie obstructive grave, ont vu augmenter la fréquence, la durée ou la gravité de leur angine de poitrine ou ont subi un infarctus aigu du myocarde dès l'amorce d'un traitement par un antagoniste du calcium ou après une augmentation de la dose. On n'a pas élucidé le mécanisme sous-jacent de cet effet.

**Administration aux patients en insuffisance cardiaque :** S'il est recommandé de faire preuve de prudence quand on administre un inhibiteur calcique à des patients en insuffisance cardiaque, on a observé, au cours d'essais cliniques à court et à long terme, que le bésylate d'amlodipine n'exerce généralement pas d'effets néfastes sur la survie ni sur la morbidité cardiovasculaire chez de tels patients. Même si une bonne proportion des participants à ces essais avait des antécédents de cardiopathie ischémique, d'angine de poitrine ou d'hypertension, ces essais n'avaient pas pour but d'évaluer le traitement de l'angine de poitrine ou de l'hypertension chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque en concomitance.

Fait important, dans un essai comparatif avec placebo sur le traitement de longue durée par l'amlodipine mené auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (classes III et IV de la NYHA), la fréquence des signalements d'œdème pulmonaire a été plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe placebo. Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, peuvent accroître le risque de manifestations et de décès d'origine cardiovasculaire.

**Hypotension :** À l'occasion, ACT AMLODIPINE peut provoquer une crise hypotensive symptomatique. On recommande donc de surveiller de près la tension artérielle, particulièrement chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale et chez ceux qui prennent des médicaments dont on connaît l'effet hypotenseur.

**Œdème périphérique :** À l'issue des essais cliniques, l'effet indésirable le plus courant a été un œdème périphérique léger ou modéré (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)). La fréquence de l'œdème périphérique s'est révélée proportionnelle à la dose; elle variait de 3 à 10,8 % dans la gamme posologique de 5 à 10 mg. On doit prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets de l'aggravation d'un dysfonctionnement du



ventricule gauche.

## Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

**Administration dans les cas de dysfonction hépatique :** On ne dispose pas d'études valables sur l'administration du médicament en présence d'une dysfonction hépatique; par ailleurs, on n'a pas établi la posologie appropriée en pareil cas. Après avoir administré une dose unique de 5 mg à un nombre restreint de patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, on a observé une prolongation de la demi-vie de l'amlodipine (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, on devrait faire preuve de prudence quand on administre ACT AMLODIPINE à de tels patients et surveiller ces derniers de près. Il peut être indiqué d'administrer une dose initiale plus faible (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

**Administration dans les cas d'atteinte ou d'insuffisance hépatique graves :** Étant donné que bésylate d'amlodipine est fortement métabolisé par le foie et que sa demi-vie d'élimination plasmatique ( $t_{1/2}$ ) est de 56 heures chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique, on doit l'administrer avec prudence et à des doses réduites en présence d'un dysfonctionnement hépatique grave (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)). Un réglage graduel de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

## Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

### Fécondité

Des changements biochimiques réversibles touchant la tête des spermatozoïdes ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur calcique. Des données portent cependant à croire qu'il y aurait un effet indésirable sur la fertilité des rats mâles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

### 7.1 Cas particuliers

#### 7.1.1 Grossesse

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration de bésylate d'amlodipine à des femmes enceintes. Donc, en cas de grossesse, on devrait administrer ACT AMLODIPINE seulement lorsque les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques encourus par la mère et le fœtus.

Même si l'amlodipine n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni chez le lapin, certains agents du groupe des dihydropyridines se sont révélés tératogènes chez l'animal. Chez le rat, on a observé que l'amlodipine prolonge la durée de la gestation et de la mise bas. Aucun signe d'altération de la fertilité n'a été observé chez les rats traités par l'amlodipine.

### 7.1.2 Allaitement

Lors d'études menées chez l'humain, la dose quotidienne moyenne d'amlodipine administrée aux mères était de 6,0 mg et les concentrations médianes d'amlodipine dans le lait et dans le plasma de la mère étaient de 11,5 et de 15,5 ng/mL, respectivement. La médiane du rapport de la concentration lait/plasma de l'amlodipine s'élevait à 0,85. On ignore si l'amlodipine se retrouve dans le lait maternel. Or comme l'innocuité de cet agent n'a pas été établie chez le nouveau-né, ACT AMLODIPINE ne devrait pas être administré aux mères qui allaitent. Il faut décider de cesser l'allaitement ou d'arrêter le traitement, en fonction de l'importance du médicament pour l'état de santé de la mère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (6 à 17 ans) :** Aucune étude de plus de 8 semaines n'a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce médicament dans le traitement de l'hypertension chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. Avant de prescrire ce produit à cette population de patients, il importe d'évaluer soigneusement les risques et les bienfaits possibles du produit, en tenant compte du fait que l'information disponible est limitée. L'évaluation des risques et des bienfaits doit être menée par un professionnel de la santé compétent en la matière.

L'administration d'ACT AMLODIPINE chez l'enfant de moins de 6 ans n'est pas recommandée, car on n'a pas encore établi son innocuité ni son efficacité dans ce groupe d'âge.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** La clairance de l'amlodipine étant plus faible chez les personnes âgées, une augmentation de l'ASC est observée chez ces patients (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). L'incidence d'effets indésirables observés dans les essais cliniques était environ 6 % plus élevée chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes (< 65 ans). Parmi ces effets, mentionnons l'œdème, les crampes musculaires et les étourdissements. ACT AMLODIPINE doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées. On recommande donc d'ajuster la posologie du médicament chez les personnes de ce groupe d'âge (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

La plus grave des réactions indésirables associée au bésylate d'amlodipine est l'hypotension, en particulier en cas de surdosage prononcé (voir [5 SURDOSAGE](#)). Dans les essais contrôlés par

placebo, les réactions indésirables susceptibles d'être associées à l'amlodipine qui ont été signalées le plus fréquemment sont l'œdème (9,4 %), les maux de tête (8,0 %), la fatigue (8,0 %), les étourdissements (3,8 %) et les nausées (3,4 %) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

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

### HYPERTENSION

Dans les essais cliniques comparatifs où l'on a administré le bésylate d'amlodipine à 805 hypertendus, on a rapporté des effets indésirables chez 29,9 % des patients. Ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement chez 1,9 % des patients. Les effets les plus fréquents ont été l'œdème (8,9 %) et la céphalée (8,3 %).

On a rapporté les effets indésirables suivants à une fréquence  $\geq 0,5$  % à l'issue du programme d'essais cliniques comparatifs (n = 805) :

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

Appareil digestif : Nausées (2,4 %), douleur abdominale (1,1 %), dyspepsie (0,6 %), constipation (0,5 %).

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

Effets généraux : Fatigue (4,1 %), douleur (0,5 %).

Fonction psychique : Somnolence (1,4 %).

Peau et annexes cutanées : Prurit (0,7 %).

Système nerveux autonome : Bouffées vasomotrices (3,1 %), hyperhidrose (0,9 %), sécheresse buccale (0,7 %).

Système nerveux central et système nerveux périphérique : Maux de tête (8,3 %), étourdissements (3,0 %), paresthésie (0,5 %).

### ANGINE DE POITRINE

Dans les essais cliniques comparatifs où l'on a administré le bésylate d'amlodipine à 909 angineux, on a rapporté des effets indésirables chez 30,5 % des patients. Ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement chez 0,6 % des patients. Les effets les plus fréquents ont été l'œdème (9,9 %) et la céphalée (7,8 %).

On a rapporté les effets indésirables suivants à une fréquence  $\geq 0,5$  % à l'issue du programme d'essais cliniques comparatifs (n = 909) :

Appareil cardiovasculaire : Œdème (9,9 %), palpitations (2,0 %), étourdissements orthostatiques (0,6 %).

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

Appareil locomoteur : Crampes musculaires (1,0 %).

Appareil respiratoire : Dyspnée (1,1 %).

Effets généraux : Fatigue (4,8 %), douleur (1,0%), asthénie (1,0 %).

Fonction psychique : Somnolence (1,2 %), insomnie (0,9 %), nervosité (0,7 %).

Peau et annexes cutanées : Éruptions cutanées (1,0 %), prurit (0,8 %).

Sens : Troubles visuels (1,3 %), acouphènes (0,6 %).

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

Système nerveux central et système nerveux périphérique : Maux de tête (7,8 %), étourdissements (4,5 %), paresthésie (1,0 %), hypoesthésie (0,9 %).

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques**

On a évalué l'innocuité du bésylate d'amlodipine chez environ 11 000 patients atteints d'hypertension et d'angine de poitrine. Les effets suivants sont survenus à une fréquence  $< 1$  %, mais  $> 0,1$  % au cours des essais cliniques (en mode à double insu, comparativement à un placebo ou à d'autres médicaments; n = 2615) ou encore, au cours d'essais ouverts ou lors de la mise en marché à l'issue desquels la relation de cause à effet demeure incertaine.

Appareil cardiovasculaire : Arythmies (y compris de la tachycardie ventriculaire et des fibrillations auriculaires), bradycardie, infarctus du myocarde, hypotension, ischémie périphérique, syncope, tachycardie, étourdissements orthostatiques, hypotension orthostatique, vasculite et douleur thoracique.

Appareil digestif : Anorexie, constipation, dysphagie, vomissements, hyperplasie gingivale, modifications des habitudes intestinales et dyspepsie.

Appareil locomoteur : Arthralgie, arthrose, myalgie et crampes musculaires.

Appareil respiratoire : Dyspnée et épistaxis.

Appareil urinaire : Pollakiurie, troubles de la miction et nycturie.

D'ordre général : Réaction allergique, asthénie<sup>†</sup>, lombalgie, douleur, bouffées vasomotrices, malaise, frissons et gain ou perte de poids.

Fonctions psychiques : Troubles sexuels (homme<sup>†</sup> et femme), insomnie, nervosité, dépression, rêves étranges, anxiété, dépersonnalisation et modification de l'humeur.

Hématopoïèse : Leucopénie, purpura et thrombopénie.

Métabolisme et nutrition : Hyperglycémie et soif.

Organes sensoriels : Conjonctivite, diplopie, douleur oculaire, troubles de la vision et acouphène.

Peau et phanères : Prurit<sup>†</sup>, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse et érythème polymorphe.

Système nerveux autonome : Sécheresse de la bouche et hyperhidrose.

Systèmes nerveux central et périphérique : Hypoesthésie/paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements et vertige.

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

<sup>†</sup> La fréquence de ces effets a été < 1 % dans les essais comparatifs avec placebo, alors qu'elle a varié entre 1 et 2 % dans toutes les études à doses multiples.

Les effets suivants ont été observés chez ≤ 0,1 % des patients : insuffisance cardiaque, dyschromie cutanée\*, urticaire\*, sécheresse de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, alopecie\*, fasciculations, ataxie, hypertonie\*, migraine, apathie, amnésie, gastrite\*,

pancréatite\*, augmentation de l'appétit, toux\*, rhinite\*, parosmie, dysgueusie\* et xérophtalmie.

\* Ces effets ont également été observés après la commercialisation du produit.

On a rapporté des cas isolés d'œdème angioneurotique; or, ce type d'œdème peut s'associer à des difficultés respiratoires.

## 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Après la mise en marché de l'amlodipine, on a rapporté chez des patients ayant reçu cet anticalcique des cas d'ictère et d'élévation du taux des enzymes hépatiques (évoquant surtout une cholestase ou une hépatite) dont certains étaient assez graves pour justifier l'hospitalisation.

Des rapports de pharmacovigilance font aussi état de troubles extrapyramidaux causés par l'amlodipine.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir [9.3 Interactions médicament-médicament](#)).
- Traitement concomitant par la clarithromycine (voir [9.3 Interactions médicament-médicament](#)).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme pour tout autre médicament, on doit faire preuve de prudence quand on traite des patients qui prennent déjà plusieurs autres médicaments. Les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines subissent une biotransformation sous la médiation du cytochrome P<sub>450</sub>, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4. L'administration d'amlodipine en concomitance avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation a pour effet de modifier la biodisponibilité de l'amlodipine ou des autres médicaments. Quand on amorce ou que l'on interrompt l'administration concomitante d'amlodipine, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments métabolisés de la même manière, notamment ceux dont l'indice thérapeutique est faible, afin de maintenir une concentration thérapeutique optimale dans le sang; cela est particulièrement important dans les cas d'atteinte rénale ou hépatique.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament possibles ou établies

Nom commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Atorvastatine	EC	Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de doses multiples de 10 mg de bésylate d'amlodipine et de 80 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet clinique notable sur l'ASC (augmentation moyenne de 18 %), la $C_{max}$ ou le $t_{max}$ de l'atorvastatine.	Une surveillance étroite est requise.
Bêtabloquants	T	L'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur des bêtabloquants.	Quand on administre un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques en concomitance avec ACT AMLODIPINE, on doit surveiller attentivement le patient, car la baisse de la résistance vasculaire produite par l'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur du bêtabloquant.
Clarithromycine	EC	Chez les patients âgés (> 65 ans), l'administration concomitante d'amlodipine et de clarithromycine a été associée à un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë.	L'emploi concomitant doit être évité.
Cyclosporine	EC	À l'exception d'une étude menée chez des sujets ayant subi une transplantation rénale, aucune autre étude sur les interactions entre la cyclosporine et l'amlodipine n'a été réalisée chez des volontaires sains ni chez d'autres populations. Une étude prospective menée chez des patients	Il faut envisager de surveiller la concentration de cyclosporine chez les patients ayant subi une transplantation rénale qui sont traités par l'amlodipine.

Nom commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		hypertendus ayant subi une greffe rénale (N = 11) a révélé une hausse d'environ 40 % de la concentration minimale de cyclosporine lors de son administration concomitante avec l'amlodipine.	
Dantrolène	T	Une fibrillation ventriculaire mortelle et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie chez des animaux après l'administration concomitante de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse.	Étant donné le risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques telle l'amlodipine aux patients prédisposés à l'hyperthermie maligne ainsi que pour la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
Inducteurs du cytochrome P <sub>450</sub> (phénobarbital, phénytoïne, rifampicine)	T	On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'emploi concomitant d'amlodipine et d'un inducteur du CYP3A4 pourrait entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'amlodipine et ainsi diminuer ses effets hypotenseurs.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'amlodipine en concomitance avec un inducteur du CYP3A4; il peut être nécessaire de modifier la posologie pour maintenir l'efficacité du médicament. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.
Inhibiteurs de mTOR (cible mécaniste de la rapamycine) (sirolimus, temsirolimus et évérolimus)	É T	Les inhibiteurs de mTOR sont des substrats des CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur des CYP3A. Utilisée en concomitance avec les inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR.	
Inhibiteurs du cytochrome P <sub>450</sub> (diltiazem, antifongiques azolés, érythromycine,	CT T	L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 180 mg de diltiazem et de 5 mg d'amlodipine à des patients	Ces changements pharmacocinétiques peuvent être plus marqués chez les personnes âgées. Une surveillance étroite et



Nom commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
quinidine, terféndine et warfarine)		âgés (de 69 à 87 ans) hypertendus a entraîné une hausse de 57 % de l'exposition générale à l'amlodipine. L'administration concomitante d'amlodipine et d'érythromycine à des volontaires en bonne santé (de 18 à 43 ans) a entraîné une augmentation de 22 % de l'exposition générale à l'amlodipine.	un ajustement posologique peuvent être nécessaires.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, ritonavir et clarithromycine)	T	Possibilité d'une augmentation significative de la concentration plasmatique de l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem.	Il faut faire preuve de prudence quand on administre l'amlodipine en concomitance avec un inhibiteur du CYP3A4 et il est nécessaire de surveiller le traitement. Un ajustement de la dose d'amlodipine peut aussi s'avérer nécessaire lors d'une telle association. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin sans tarder s'ils présentent un œdème ou une enflure des extrémités inférieures; un gain de poids soudain et inexplicable; de la difficulté à respirer, une douleur ou une oppression thoracique; ou une hypotension, qui se manifeste par des étourdissements, des évanouissements et des effets orthostatiques. Il faut éviter d'administrer l'amlodipine en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP 3A4.
Médicaments métabolisés par le	T	L'amlodipine se caractérise par une clairance hépatique	

Nom commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
cytochrome P <sub>450</sub> (benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone et théophylline)		faible (faible effet de premier passage) et, de ce fait, par une forte biodisponibilité; on peut donc s'attendre à ce que le risque d'un effet d'importance clinique attribuable à une hausse de sa concentration plasmatique soit assez faible quand on l'administre en concomitance avec des médicaments qui inhibent le cytochrome P <sub>450</sub> ou lui font concurrence.	
Sildénafil	EC	L'administration d'une dose unique de 100 mg de sildénafil (Viagra) à des sujets atteints d'hypertension essentielle n'a eu aucun effet ni sur l'ASC, ni sur la C <sub>max</sub> de l'amlodipine. Lorsqu'on a administré du sildénafil (100 mg) en association avec de l'amlodipine à raison de 5 ou de 10 mg à des hypertendus, la baisse moyenne additionnelle de la tension artérielle en décubitus dorsal a été de 8 mm Hg pour la tension systolique et de 7 mm Hg pour la tension diastolique.	
Simvastatine	EC	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a provoqué une hausse de 77 % de l'exposition à la simvastatine par comparaison à l'administration de simvastatine seule.	Il faut limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients traités par l'amlodipine.

Nom commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Tacrolimus	É	Il se peut que la concentration sanguine de tacrolimus augmente lorsque celui-ci est administré en association avec l'amlodipine.	Afin d'éviter les effets toxiques du tacrolimus, il faut surveiller sa concentration sanguine et en régler la dose au besoin chez les patients qui prennent aussi de l'amlodipine.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = Interaction théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliments

**Interaction avec le jus de pamplemousse :** Selon les données publiées, le jus de pamplemousse peut faire augmenter la concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques de certains inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines en inhibant le cytochrome P<sub>450</sub>. L'administration concomitante de 240 mL de jus de pamplemousse et d'une dose unique de 10 mg d'amlodipine par voie orale à 20 volontaires bien portants n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique de l'amlodipine. L'étude n'a toutefois pas permis d'évaluer l'effet du polymorphisme génétique de la CYP3A4, principale enzyme responsable de la biotransformation de l'amlodipine. Par conséquent, la prise concomitante d'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est pas recommandée, puisque cela peut entraîner une hausse de la biodisponibilité du médicament chez certains patients et ainsi augmenter ses effets hypotenseurs. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.

Après administration orale de 10 mg d'amlodipine à 20 volontaires de sexe masculin, la moyenne géométrique de la C<sub>max</sub> de l'amlodipine s'établissait à 6,2 ng/mL dans le cas où le médicament a été administré avec du jus de pamplemousse, et à 5,8 ng/mL lorsque la boisson était de l'eau. Le t<sub>max</sub> moyen se chiffrait à 7,6 heures avec le jus de pamplemousse et à 7,9 heures avec l'eau. La moyenne géométrique de l'ASC<sub>0-∞</sub> a été de 315 ng•h/mL avec le jus de pamplemousse et de 293 ng•h/mL avec l'eau. Quant à la biodisponibilité de l'amlodipine, la moyenne géométrique observée avec le jus de raison a été de 85 %, et celle avec l'eau, de 81 %.

### 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Le millepertuis est un inducteur de la CYP3A4. L'emploi concomitant d'amlodipine et d'un inducteur de la CYP3A4 pourrait entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'amlodipine et ainsi diminuer ses effets hypotenseurs. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'amlodipine en concomitance avec un inducteur de la CYP3A4; il peut être nécessaire de modifier la posologie pour maintenir l'efficacité du médicament. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le bésylate d'amlodipine est un inhibiteur de l'entrée des ions calcium dans la cellule (antagoniste du calcium ou inhibiteur calcique). L'amlodipine est un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines.

On croit que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est relié à leur action spécifique sur la cellule qui consiste à inhiber de façon sélective le passage transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse vasculaire et dans le muscle cardiaque. Or, la contractilité de ces tissus dépend de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules musculaires, par la voie de canaux ioniques spécifiques. L'amlodipine inhibe de façon sélective le passage des ions calcium à travers la membrane cellulaire, plus particulièrement celle du muscle lisse vasculaire plutôt que celle du muscle cardiaque. L'amlodipine n'altère pas la concentration plasmatique du calcium. À pH physiologique, l'amlodipine est un composé ionisé; son interaction cinétique avec les récepteurs des canaux calciques se caractérise par sa fixation graduelle aux récepteurs suivie de sa dissociation de ces derniers. Les données expérimentales nous permettent de croire que l'amlodipine se fixe à la fois aux récepteurs spécifiques des dihydropyridines et aux autres récepteurs.

**A. Hypertension** – L'amlodipine abaisse la tension artérielle en entraînant une vasodilatation artérielle périphérique et en réduisant la résistance vasculaire.

**B. Angine de poitrine** – On n'a pas entièrement élucidé le mode d'action de l'amlodipine pour soulager l'angine de poitrine. L'amlodipine est un vasodilatateur des artères et des artéioles périphériques. Elle abaisse donc la résistance vasculaire totale, réduisant ainsi le travail du cœur (postcharge). On croit que cette réduction de la postcharge atténue l'ischémie et soulage l'angine d'effort en diminuant les besoins en oxygène du myocarde ainsi que sa consommation d'oxygène.

### 10.2 Pharmacodynamie

**Hémodynamie** : Après l'administration des doses recommandées chez l'hypertendu, l'amlodipine produit une vasodilatation qui entraîne une baisse de la tension artérielle en décubitus et en station debout. Cette baisse de la tension artérielle ne s'associe à aucune altération importante de la fréquence cardiaque ni de la concentration plasmatique des catécholamines lors d'un traitement prolongé. L'administration prolongée d'une dose quotidienne unique par la voie orale (5 à 10 mg/jour) permet d'obtenir un effet antihypertenseur efficace durant l'intervalle posologique de 24 heures, avec un écart minimal entre les pics et les creux de la concentration plasmatique. Étant donné que l'amlodipine entraîne une vasodilatation graduelle, on a rarement rapporté des cas d'hypotension aiguë avec son administration orale. Chez les sujets normotendus souffrant d'angine de poitrine, l'amlodipine ne s'est associée à aucune baisse d'importance clinique de la tension artérielle ni à

aucune altération de la fréquence cardiaque.

Chez l'humain, on n'a pas observé d'effet inotrope négatif après l'administration d'amlodipine aux doses recommandées; mais cet effet a été observé chez l'animal de laboratoire.

L'évaluation hémodynamique de la fonction cardiaque au repos et à l'effort (ou après une stimulation) chez des angineux dont la fonction ventriculaire était normale a démontré une légère hausse de l'indice cardiaque sans effet marqué sur l'indice dP/dt ni sur la pression ou le volume télédiastolique du ventricule gauche.

Chez des hypertendus ayant une fonction rénale normale, l'administration de doses thérapeutiques d'amlodipine a entraîné une baisse de la résistance vasculaire rénale et une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal efficace sans altérer la fraction de filtration.

**Effets électrophysiologiques :** L'amlodipine n'altère pas le fonctionnement du nœud sinusal ni la conduction auriculoventriculaire chez l'animal sain ni chez l'humain. Chez les patients atteints d'angine chronique stable, l'administration intraveineuse de 10 mg d'amlodipine suivie d'une autre dose de 10 mg après un intervalle de 30 minutes a entraîné une vasodilatation périphérique et une baisse de la postcharge, sans altérer de façon marquée la conduction dans les intervalles AH et HV ni la période réfractaire du nœud sinusal après chaque stimulation. On a obtenu des résultats semblables chez des patients qui recevaient de l'amlodipine et des bêtabloquants. Dans les études cliniques où l'on a administré l'amlodipine en association avec des bêtabloquants à des patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine, on n'a observé aucun effet indésirable sur les paramètres électrocardiographiques. Dans les essais cliniques menés chez des angineux, l'administration d'amlodipine en monothérapie n'a pas altéré les intervalles électrocardiographiques.

### **Effets sur l'hypertension :**

#### Enfants

Deux cent soixante-huit (268) patients hypertendus de 6 à 17 ans ont été répartis de manière aléatoire une première fois pour recevoir le bésylate d'amlodipine à 2,5 ou à 5 mg par jour pendant 4 semaines, puis ont été répartis de manière aléatoire une seconde fois pour recevoir la même dose ou un placebo pendant 4 autres semaines. Après 8 semaines, les patients qui recevaient la dose de 5 mg présentaient une tension artérielle inférieure à celle des patients qui avaient reçu un placebo durant les 4 dernières semaines. Il est difficile d'interpréter l'ampleur de l'effet thérapeutique, mais la baisse de la tension artérielle systolique était probablement inférieure à 5 mm Hg chez les sujets qui prenaient la dose de 5 mg. Les effets indésirables observés ont été les mêmes que chez l'adulte.

Aucune étude de plus de 8 semaines n'a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du bésylate d'amlodipine chez l'enfant. En outre, les effets à long terme de l'amlodipine sur la croissance et le développement, la croissance du myocarde et les muscles lisses vasculaires n'ont pas été étudiés.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Absorption :** Après l'administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine, l'absorption se fait graduellement; la concentration plasmatique maximale est atteinte en 6 à 12 heures. On a estimé que la biodisponibilité absolue du médicament se situerait entre 64 et 90 %. Elle n'est pas altérée par les aliments.

**Distribution :** Les études *ex vivo* ont montré qu'environ 93 % du médicament circulant est lié aux protéines plasmatiques chez les hypertendus.

**Biotransformation :** L'amlodipine subit une biotransformation sous la médiation du cytochrome P<sub>450</sub>, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP 3A4. L'amlodipine est en grande partie transformée en métabolites inactifs (90 % environ) dans le foie, par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>; 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans l'urine. Des études *ex vivo* ont révélé qu'environ 93 % du médicament circulant se lie aux protéines plasmatiques chez l'hypertendu.

**Élimination :** L'élimination plasmatique se déroule en 2 phases; la demi-vie d'élimination terminale se situe entre 35 et 50 heures. La concentration plasmatique de l'amlodipine atteint l'état d'équilibre après 7 à 8 jours de traitement quotidien.

#### Populations et cas particuliers

**Enfants :** On a mené deux études pour évaluer l'emploi du bésylate d'amlodipine chez les enfants.

Dans la première (étude de pharmacocinétique), 62 patients hypertendus de plus de 6 ans ont reçu des doses de bésylate d'amlodipine allant de 1,25 à 20 mg. La clairance et le volume de distribution ajustés selon le poids étaient semblables à ceux observés chez les adultes (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)). La constante d'absorption ( $K_a$ ) moyenne chez l'enfant ( $0,85 \text{ h}^{-1}$ ) est supérieure dans une proportion d'environ 50 % à celle chez l'adulte en bonne santé ( $0,55 \text{ h}^{-1}$ , intervalle de  $0,28-1,09 \text{ h}^{-1}$ ).

**Influence du sexe :** Dans le cadre d'une seconde étude (étude clinique), on a observé des réductions plus importantes de la tension artérielle systolique et de la tension artérielle diastolique chez les filles que chez les garçons. Les variations moyennes de la tension artérielle systolique entre le début et la fin de l'étude étaient les suivantes : amlodipine à 2,5 mg : garçons, -6,9 mm Hg (n = 51); filles, -8,9 mm Hg (n = 32); amlodipine à 5,0 mg : garçons, -6,6 mm Hg (n = 63); filles, -14,0 mm Hg (n = 23); placebo : garçons, -2,5 mm Hg (n = 54), filles, -3,8 mm Hg (n = 33).

**Insuffisance rénale :** Une atteinte rénale n'altère pas de façon marquée la pharmacocinétique de l'amlodipine. Chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, la

concentration plasmatique était plus élevée que celle des sujets sains. Chez tous les patients, le degré d'accumulation et la demi-vie d'élimination moyenne se sont révélés semblables à ce que l'on a observé à l'issue d'autres études sur la pharmacocinétique de l'amlodipine chez des sujets sains.

**Personnes âgées :** Chez des hypertendus âgés (69 ans en moyenne), on a observé une baisse de l'élimination plasmatique de l'amlodipine comparativement à ce que l'on a observé chez des volontaires plus jeunes (36 ans en moyenne) avec pour résultat, une hausse d'environ 60 % de l'aire sous la courbe (ASC).

**Insuffisance hépatique :** Après l'administration orale d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine à des patients atteints d'une insuffisance chronique, légère ou modérée, de la fonction hépatique, on a observé une hausse de 40 % environ de l'aire sous la courbe (ASC) de l'amlodipine, comparativement à des volontaires sains. Cette hausse s'explique probablement par une baisse du coefficient d'élimination de l'amlodipine, étant donné que la demi-vie d'élimination du médicament est passée de 34 heures chez de jeunes sujets sains à 56 heures chez des patients âgés atteints d'insuffisance hépatique.

#### **Administration dans les cas d'atteinte ou d'insuffisance hépatique graves**

Étant donné que le bésylate d'amlodipine est fortement métabolisée par le foie et que sa demi-vie d'élimination plasmatique ( $t_{1/2}$ ) est de 56 heures chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique, on doit l'administrer avec prudence et à des doses réduites en présence d'un dysfonctionnement hépatique grave (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)). Un réglage graduel de la dose et une surveillance étroite sont nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

#### **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

#### **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Ce produit pharmaceutique n'est soumis à aucune directive particulière de manipulation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

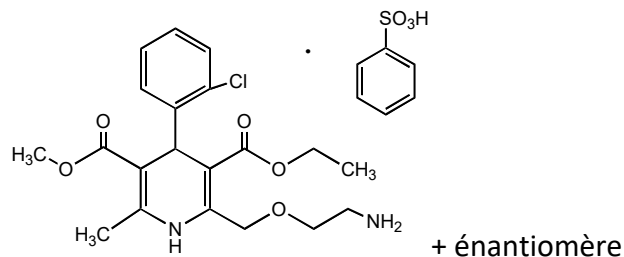
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Bésylate d'amlodipine

Dénomination systématique : Benzosulfonate de 3-éthyl-5-méthyl-(4 RS)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

Formule et masse moléculaires :  $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$  ; 567,1 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le bésylate d'amlodipine est une poudre blanche ou presque blanche légèrement soluble dans l'eau, librement soluble dans le méthanol, modérément soluble dans l'éthanol, et légèrement soluble dans le propanol. Comme le bésylate d'amlodipine n'est que légèrement soluble dans l'eau, il n'est pas possible de déterminer le pH (p.ex. aucune valeur reproductible n'a été obtenue). Le pH de saturation est de 6,6 d'après les données publiées.



## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée avec double permutation, à dose unique et à répartition aléatoire a été menée sur deux types de comprimés de 10 mg — ACT AMLODIPINE (Teva Canada Limitée) et NORVASC<sup>MD</sup> (Pfizer Canada Inc.) — chez des hommes en bonne santé qui étaient à jeun. Le tableau ci-dessous présente les données de biodisponibilité obtenues sur les 37 hommes qui ont été pris en compte dans l'analyse statistique.

#### SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Amlodipine (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit à l'essai <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	257,50 263,73 (22)	255,21 263,62 (24)	100,9	97,1 - 104,9
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6,76 6,94 (22)	6,54 6,76 (25)	103,4	99,9 - 107,1
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	9,14 (35)	8,87 (31)		

1. Comprimés ACT AMLODIPINE (bésylate d'amlodipine), 10 mg (Teva Canada Limitée)
2. Comprimés <sup>Pr</sup>NORVASC<sup>MD</sup> (bésylate d'amlodipine), 10 mg (Pfizer Canada Inc.)
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

Compte tenu de la longue demi-vie d'élimination de l'amlodipine, il n'a pas été possible de calculer avec précision l'ASCI et le t<sub>½</sub> obtenus dans le cadre de cette étude.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Tableau 3 – Études sur la toxicité d'une dose unique

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N <sup>bre</sup> d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Dose maximale tolérée (unique)</b>					
Chien	orale (gavage)	4 8 16	2 M	dose unique	<p>À toutes les doses : une vasodilatation et une hausse du taux plasmatique d'aldostérone.</p> <p>À 4 mg/kg : une tachycardie compensatrice</p> <p>À 8 mg/kg : chez 1 chien sur 2, vomissements, sédation, troubles respiratoires et diarrhée 48 h après la prise. Rétablissement après 5 j. Tachycardie compensatrice.</p> <p>À 16 mg/kg : agonie et hyperthermie en moins de 24 h; hypotension corrigée en 2 à 6 j.; hausse passagère de la fréquence cardiaque.</p> <p>Examen histologique : congestion, œdème et hémorragie de la paroi auriculaire droite chez les 2 chiens à 16 mg/kg. L'hémorragie correspond aux lésions auriculaires droites observées dans les études à long terme sur l'amlodipine et d'autres vasodilatateurs (voir la toxicité à long terme). À chaque dose, 1 chien sur 2 a présenté une fibrose du ventricule gauche dans la zone sous-endocardique et dans le muscle papillaire postérieur.</p> <p>La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</p>
Chien (étude japonaise)	orale	3,5 7	1 M 1 F	dose unique	<p><u>Mortalité</u> : 1 chien mâle à 7 mg/kg. Baisse des mouvements spontanés et rougeur de la conjonctive palpébrale et de la cavité buccale.</p> <p>À 7 mg/kg : 1 femelle a eu des vomissements, 1 mâle a fait de l'hypothermie et est resté en décubitus.</p> <p>Hématologie-chimisme sanguin : Hausse de la numération leucocytaire et de l'azote uréique à 10 et à 5 mg/kg (mâles).</p> <p>La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</p>

**Tableau 4 – Étude sur la toxicité subaiguë et sur la toxicité chronique**

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N <sup>bre</sup> d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
Souris	orale (aliments)	0 2,5 5 10	10 M 10 F	2 mois	À 10 mg/kg/jour : les souris sont mortes la 2 <sup>e</sup> sem. de l'étude. À 5 mg/kg/jour (mâles et femelles) et à 2,5 mg/kg/jour (mâles) : hausse de la consommation d'eau. À 5 mg/kg/jour – pathologie : hausse du poids du cœur et du foie associée au médicament.
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	0 4 16 32 64	12 M 12 F	1 mois	À 64 mg/kg/jour : tous les rats sont morts en moins de 9 jours. À 32 mg/kg/jour : 12 rats sur 24 sont morts; baisse de l'alimentation, inhibition de la croissance, ptosis, diminution des mouvements spontanés. À 16 et à 32 mg/kg/jour : l'ensemble des effets sur le poids cardiaque, la hausse de la diurèse, l'équilibre des électrolytes et les surrénales a été similaire à celui observé après l'étude de 6 mois ci-dessous. On a noté aussi une hausse de l'azote uréique sanguin à 16 mg/kg/jour chez les mâles et à 32 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles.
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	0 2 7 21	16 M 16 F	3 mois suivis d'une période de retrait de 1 mois	À 21 mg/kg/jour : ptyalisme, inhibition de la croissance, hausse de l'azote uréique sanguin, hausse de la diurèse, effet sur l'équilibre électrolytique et sur les surrénales semblable à celui observé dans l'étude de 6 mois ci-dessous. Post mortem, on a noté aussi une dilatation de l'intestin grêle sans lésions morphologiques. À 7 mg/kg/jour : altération de l'excrétion urinaire des électrolytes. Aucun effet relié au médicament à la fin de la période de retrait de 1 mois.
Rat	orale (gavage)	0 2,5 5 10	20 M 20 F	6 mois	À toutes les doses : effets rénaux : hausse de la diurèse et/ou de l'excrétion de Na-K-Cl, baisse de la concentration plasmatique de Na-K et/ou de Ca-Cl et hausse de l'urée; post mortem : hausse du poids du cœur. À 10 mg/kg/jour : effets rénaux : hausse du poids des reins. Histopathologie : épaissement de la zone glomérulée à 5 et à 10 mg/kg/jour.
Rat	orale	1,4	30 M	12 mois	Mortalité : 3 rats (2 mâles and 1 femelle) à

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N <sup>bre</sup> d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
(étude japonaise)	(gavage)	7 18	30 F	(après 6 mois, 5 animaux sacrifiés par sexe et par groupe)	18 mg/kg/jour. <u>À 18 mg/kg/jour</u> : ptyalisme, inhibition de la croissance; effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes et baisse du taux sérique des électrolytes; hausse de l'azote uréique sanguin. <u>À 7 mg/kg/jour</u> : inhibition de la croissance (mâles); effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes. <u>Post mortem</u> : hausse du poids des surrénales (à 18 mg/kg), hausse du poids relatif du cœur (18 et 7 mg/kg), dilatation de l'intestin grêle sans altération morphologique (18 mg/kg). <u>Histopathologie - observation principale</u> : hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales (18 et 7 mg/kg).
Chien	orale (gavage)	0,5 à 4	2 M 2 F	étude supplémentaire de 10 jours avec hausse graduelle de la dose (0,5 mg/kg/jour)	<u>À 4 mg/kg</u> : mort de tous les chiens (4/4) précédée chez 3 chiens d'une baisse de la tension artérielle systolique, de bradycardie, de troubles du rythme et de la conduction. Les signes comprenaient le blêmissement, l'hypothermie et la prostration. <u>Histopathologie</u> : foyers de nécrose myocytaire et vacuolisation sarcoplasmique dans le ventricule gauche, les muscles papillaires et les oreillettes; congestion et/ou œdème de plusieurs organes (soit la paroi du tube digestif et de la vésicule biliaire et des tissus environnants et du tissu conjonctif entourant les 2 reins.)
Chien	orale	0 0,25 0,5 1	3 M 3 F	6 mois	<u>À toutes les doses</u> : hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (non proportionnelle à la dose); baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque. <u>À 1 mg/kg/jour - pathologie</u> : hausse du poids relatif du cœur chez 4 chiens sur 6; on a noté une lésion inflammatoire de la paroi de l'oreillette droite que l'on a attribuée aux fortes variations hémodynamiques.
Chien	orale	0 0,125 0,25 0,5	4 M 4 F	12 mois	<u>À 0,5 mg/kg/jour</u> : baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque; hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (femelles) <u>À 0,5 mg/kg/jour - pathologie</u> : lésions inflammatoires de la paroi de l'oreillette droite chez 1 chien sur 8, comme dans l'étude de

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N <sup>bre</sup> d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
					6 mois ci-dessus et hyperplasie gingivale diffuse.

**Tableau 5 – Étude sur le pouvoir mutagène**

Étude	Espèce ou cellule	Dose	Voie d'adm.	Observations principales
<u>Épreuve d'Ames</u> (modifiée) analyse quantitative sur gélose (AQG) et activation métabolique (AM) à l'aide de microsomes hépatiques	<i>Salmonella typhimurium</i> : souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100	10-0,02 mg/boîte de Pétri (AQG) 0,2-0,0005 mg/boîte de Pétri (AM)	in vitro	Aucun signe de mutations fréquentes.
<u>Tests cytogénétiques</u> <i>in vivo</i>	moelle osseuse de souris	dose unique de 20 mg/kg 10 mg/kg/jour durant 5 jours	in vivo p.o. s.c.	Aucun signe de cassure chromosomique ni d'effet mutagène.
<u>Tests cytogénétiques</u> <i>in vitro</i> avec ou sans activation métabolique [enzymes microsomiales de foie de rat (s-9)]	lymphocytes humains	Sans activation : 0,01 à 1000 mcg/mL de milieu de culture Avec activation : 1,0 à 25 mcg/mL de milieu de culture	in vitro	<u>Sans activation</u> : aucun signe de cassure chromosomique aux doses ≤ 1 mcg/mL. Aux doses > 1 mcg/mL, le produit a provoqué une inhibition mitotique. <u>Activation</u> : on n'a observé aucune activité clastique due au médicament aux doses ≤ 10 mcg/mL. Aux doses plus élevées, il y a eu inhibition mitotique.
Analyse quantitative sur gélose (AQG) de l'urine de souris	<i>Salmonella typhimurium</i> Souches : TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100	0, 1, 10 et 20 mg/kg	in vivo p.o.	Aucun cas d'excrétion d'un mutant.
Épreuve de mutation génétique L 5178Y/TK +/- avec ou sans fragment hépatique S-9.	cellules lymphomateuses de souris	1,2-38 mcg/mL	in vitro	Aucun signe d'effet mutagène génétique.

## **Carcinogénicité**

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

**Tableau 6 – Études de toxicologie relative à la reproduction et au développement**

Espèces	Voie d'adm.	Dose base/mg/kg /jour	N <sup>bre</sup> d'animaux par dose	Durée du traitement	Observations
<b>Fertilité</b>					
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 1,4 7 18	24 M + 24 F	mâles : 71 jours avant l'accouplement et durant celui-ci; femelles : 14 jours avant l'accouplement, durant celui-ci et jusqu'à 7 jours de gestation.	À 18 mg/kg : altération du gain de poids (femelles). Le médicament n'a eu aucun effet sur la copulation ni sur le taux de gravidité, ni aucun effet embryotoxique ou tératogène.
<b>Tératologie</b>					
Rat (Charles River CD/SD)	orale (gavage)	0 2 5 10	20 F	du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour après l'insémination; on a pratiqué une hystérectomie après 20 jours de gestation.	On n'a observé aucun effet.
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 3 7 18	34 F	du 7 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour après l'insémination; les 2/3 des femelles ont été sacrifiées après 21 jours de gestation; on a aussi observé la descendance F1.	Les femelles gravides mises à part, on n'a observé aucun effet. <u>À 18 mg/kg</u> : réduction de l'alimentation et du gain de poids.
Lapin (blanc japonais) étude japonaise	orale	0 3 7 18	18 ou 19 F	du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation.	<u>À 18 et 7 mg/kg</u> : baisse du gain de poids maternel (18 mg/kg) et de l'alimentation (18 et 7 mg/kg). Aucun signe d'effet toxique sur les fœtus ni d'effet tératogène du médicament.
<b>Effet périnatal</b>					
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 1,4 2,8 7,0	25 F	du 17 <sup>e</sup> jour de gestation jusqu'à 21 jours post-partum.	Comme celles de l'étude combinée sur la fertilité et l'effet périnatal ci-dessus; à la dose élevée (7 mg/kg/jour), on a observé des effets indésirables sur la parturition et sur le nombre de rejetons vivants à la naissance et 4 jours plus tard.

### Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Dans les études de reproduction menées sur des rats et des souris, la date de la mise bas a été retardée, la durée du travail a été prolongée et le taux de survie des rejetons a diminué à la suite de l'administration de doses environ 8 fois plus élevées que la dose maximale recommandée pour l'humain.

### Altération de la fertilité

Aucun effet n'a été noté sur la fertilité de rats ayant reçu du maléate d'amlodipine par voie orale (pendant 64 jours avant l'accouplement pour les mâles et 14 jours pour les femelles) à des doses  $\leq 10$  mg/kg par jour (ce qui représente environ 8 fois la dose maximale recommandée de 10 mg par jour pour l'humain, calculée en mg/m<sup>2</sup>, pour une personne de 50 kg). Dans une autre étude menée sur des rats, des mâles ont reçu du bésylate d'amlodipine durant 30 jours à une dose comparable en mg/kg à celle administrée aux humains. Une diminution des taux plasmatiques d'hormone folliculostimulante et de testostérone a été observée, de même qu'une réduction de la densité du sperme ainsi que du nombre de spermatozoïdes et de cellules de Sertoli matures.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

Monographie de NORVASC<sup>MD</sup> (comprimés de 5 mg et de 10 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 277171, Viartis Specialty LLC, 2 août 2023.



## **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS**

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

### **PrACT AMLODIPINE**

#### **Comprimés de bésylate d'amlodipine**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **ACT AMLODIPINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **ACT AMLODIPINE**.

#### **À quoi ACT AMLODIPINE sert-il?**

ACT AMLODIPINE est utilisé chez les adultes et chez les enfants de 6 ans ou plus pour :

- le traitement de la pression artérielle élevée (hypertension); ou
- le traitement d'un type de douleur thoracique appelée angine.

ACT AMLODIPINE peut être pris seul ou associé à d'autres médicaments dans la prise en charge de ces affections.

#### **Comment ACT AMLODIPINE agit-il?**

ACT AMLODIPINE appartient à un groupe de médicaments appelés « bloqueurs des canaux calciques ».

ACT AMLODIPINE détend les vaisseaux sanguins, ce qui a pour effet de faciliter la circulation du sang et aide à abaisser votre pression artérielle.

ACT AMLODIPINE prévient les douleurs thoraciques en augmentant l'apport de sang et d'oxygène au cœur, ce qui réduit le travail que doit fournir le cœur.

#### **Quels sont les ingrédients d'ACT AMLODIPINE?**

Ingrédient médicinal : Bésylate d'amlodipine

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydrogénophosphate de calcium dihydraté et stéarate de magnésium.

#### **ACT AMLODIPINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés renfermant 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine)

**Vous ne devez pas prendre ACT AMLODIPINE si :**

- vous êtes allergique à l'amlodipine ou à l'un des ingrédients non médicaux d'ACT AMLODIPINE;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments similaires;
- vous avez une tension artérielle très basse (TA systolique inférieure à 90 mmHg);
- vous avez reçu un diagnostic de sténose aortique (rétrécissement de la valve aortique du cœur);
- vous avez reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque instable à la suite d'une crise cardiaque;
- vous souffrez d'un choc, ce qui inclut le choc cardiogénique;
- vous allaitez; vous ne devez pas allaiter si vous prenez ACT AMLODIPINE.

**Avant de prendre ACT AMLODIPINE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- Vous avez déjà eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins.
- Vous avez une mauvaise circulation sanguine cérébrale.
- Vous avez des problèmes de rein ou de foie.
- Vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou prévoyez une grossesse.
- Vous avez 65 ans ou plus.

**Autres mises en garde pertinentes**

**Tension artérielle faible :** À l'occasion, ACT AMLODIPINE peut entraîner une diminution de la pression artérielle (hypotension). Votre professionnel de la santé surveillera votre tension artérielle, en particulier si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou si vous prenez d'autres antihypertenseurs.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

**Interactions médicamenteuses graves**

**Ne prenez pas ACT AMLODIPINE si vous prenez déjà un médicament faisant partie des « inhibiteurs puissants du CYP3A4 ». Ce type de médicaments comprend :**

- la clarithromycine et l'érythromycine (antibiotiques)
- les antifongiques *azolés*, tels que le kétoconazole et l'itraconazole
- le ritonavir (médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH)

La prise d'ACT AMLODIPINE avec n'importe lequel de ces médicaments peut causer de graves interactions médicamenteuses. Si vous n'êtes pas certain si vous prenez ou non l'un de ces médicaments, parlez-en à votre professionnel de la santé.

## Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ACT AMLODIPINE :

- Cyclosporine (utilisée pour affaiblir le système immunitaire)
- Diltiazem et bêtabloquants (utilisés pour abaisser la tension artérielle)
- Quinidine, flécaïnide et propafénone (utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque)
- Terfénadine (antihistaminique)
- Warfarine (utilisée pour prévenir la formation de caillots sanguins)
- Sildénafil (utilisé pour traiter la dysfonction érectile)
- Statines, telles que la simvastatine ou l'atorvastatine (utilisées pour traiter l'hypercholestérolémie)
- Tacrolimus et sirolimus (médicament contre le rejet d'organe)
- Temsirolimus et évérolimus (médicaments utilisés pour le traitement du cancer)
- Dantrolène (relaxant musculaire)
- Antiacides
- Benzodiazépines (un type de sédatifs)
- Imipramine (antidépresseur)
- Théophylline (utilisée pour traiter les problèmes respiratoires)
- Phénobarbital et phénytoïne (utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- Rifampine (antibiotique)
- Millepertuis
- Pamplemousse. Ne consommez pas de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant le traitement par ACT AMLODIPINE.

## Utilisation d'ACT AMLODIPINE

- Prenez ACT AMLODIPINE exactement selon les directives de votre professionnel de la santé.
- Pour vous aider à ne pas oublier votre médicament, essayez de prendre ACT AMLODIPINE à la même heure chaque jour.
- N'arrêtez PAS de prendre votre médicament sans d'abord en parler avec votre professionnel de la santé.

## Dose habituelle

Pour l'hypertension et les douleurs thoraciques, la dose de départ habituelle est de 5 mg une fois par jour. Au besoin, votre professionnel de la santé pourrait augmenter la dose jusqu'à la dose maximale de 10 mg une fois par jour.

**Emploi chez les patients atteints d'une maladie du foie :** La dose de départ habituelle est de 2,5 mg (la moitié d'un comprimé de 5 mg) une fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait augmenter la dose au besoin.

**Emploi chez les enfants (de 6 à 17 ans) :** La dose de départ habituelle est de 2,5 mg (la moitié d'un comprimé de 5 mg) à 5 mg une fois par jour.

### Surdosage

Les signes possibles du surdosage sont :

- Baisse prolongée de la tension artérielle
- Battements cardiaques très rapides

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée d'ACT AMLODIPINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous avez sauté une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de l'oubli. S'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis la dose oubliée, passez simplement la dose omise et prenez la prochaine dose selon l'horaire habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

### Effets secondaires possibles d'ACT AMLODIPINE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles d'ACT AMLODIPINE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires possibles :

- Maux de tête
- Fatigue, somnolence excessive
- Douleurs à l'estomac, nausées
- Étourdissements
- Rougeur du visage
- Constipation, diarrhée, indigestion
- Crampes musculaires
- Faiblesse musculaire
- Nervosité
- Essoufflement

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le

	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Œdème</b> : Enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds ou des chevilles, du visage ou des voies aériennes.	✓		
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : Éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, respiration sifflante, nausées et vomissements.			✓
<b>Arythmie</b> (anomalie du rythme cardiaque) : Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers.		✓	
<b>Dysfonction érectile</b> (problèmes à entrer en érection et à le rester)		✓	
<b>Gynécomastie</b> (augmentation du volume du tissu mammaire chez l'homme).		✓	
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : Étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère, vision brouillée, nausées, vomissements (peut se produire lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout).	✓		
<b>Troubles hépatiques</b> : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Infarctus du myocarde</b> (crise cardiaque) : Sensation douloureuse de pression ou de serrement dans la poitrine, douleur à la mâchoire, au bras gauche, entre les omoplates ou dans la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau froide et moite, transpiration, indigestion, anxiété, impression d'évanouissement imminent et possibilité de battements cardiaques irréguliers.			✓
<b>Aggravation de l'angine</b> (douleur thoracique) : Sensation de malaise dans l'épaule, le bras, la gorge, la mâchoire ou les dents; douleur ou sensation de pression dans la poitrine.		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Symptômes extrapyramidaux</b> (problèmes de mobilité corporelle) : Raideur musculaire, spasmes, tremblements, agitation, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, hypersalivation, difficulté à bouger librement.			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

### **Conservation**

Conserver entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.  
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour de plus amples renseignements au sujet d'ACT AMLODIPINE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario Canada M1B 2K9.

Dernière révision : 11 octobre 2023