

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIBRAL 5 mg comprimé sécable boîte de 30 et 90
MIBRAL 10 mg comprimé sécable boîte de 30, 60 et 90

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amlodipine bésilate6,944 mg
correspond à 5 mg en amlodipine base pour un comprimé sécable
ou 13,888 mg
correspond à 10 mg en amlodipine base pour un comprimé sécable

Excipient à effet notoire: Sans objet
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension
Angor chronique stable
Angor vasospastique (syndrome de Prinzmetal)

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

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

Chez les patients hypertendus, MIBRAL a été utilisé en association avec des diurétiques thiazidiques, des alphabloquants, des bêtabloquants ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Chez les patients atteints d'angor, MIBRAL peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antiangineux chez les patients présentant un angor réfractaire aux dérivés nitrés et/ou à des doses adéquates de bêtabloquants. Aucun ajustement posologique de MIBRAL n'est nécessaire lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Populations particulières

Personnes âgées

MIBRAL utilisé à des doses similaires montre une bonne tolérance équivalente chez les patients âgés et les patients plus jeunes. Une posologie habituelle est recommandée chez les personnes âgées, mais une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Les recommandations de posologie n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée; par conséquent la dose doit être choisie avec précaution et initier à la dose la plus faible (voir rubriques 4.4 et 5.2) La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement par l'amlodipine doit être débuté à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Patients présentant une atteinte rénale

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

Population pédiatrique

Enfants et adolescents hypertendus de 6 ans à 17ans.

La posologie antihypertensive orale recommandée chez les enfants âgés de 6 à 17ans est de 2,5mg une fois par jour comme dose initiale, qui peut être augmentée jusqu'à 5mg une fois par jour si la pression artérielle souhaitée n'est pas atteinte après 4 semaines. Des posologies supérieures à 5mg par jour n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques (voir rubriques 5.1 et 5.2). Enfants de moins de 6ans. Il n'existe pas de données disponibles.

Mode d'administration

Comprimé pour administration orale.

4.3. Contre-indications

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

- une hypersensibilité aux dérivés de la dihydropyridine, à l'amlodipine ou à l'un des excipients mentionnés dans la liste indiquée à la rubrique6.1
- une hypotension sévère•un choc (y compris le choc cardiogénique)
- une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de degré élevé)
- une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

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

Patients présentant une insuffisance cardiaque

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude à long terme contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'amlodipine a été associée à un grand nombre de cas d'œdèmes pulmonaires par rapport au placebo (voir rubrique5.1) Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.

Patients présentant une insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée et son ASC est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; les recommandations posologiques pour ces patients n'ont pas été établies. Par conséquent l'amlodipine doit être initiée à la dose la plus faible et avec précaution, aussi bien durant l'initiation du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Un ajustement posologique graduel et une surveillance attentive peuvent être nécessaires chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (voir rubriques4.2 et 5.2).

Patients présentant une atteinte rénale

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

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

Effets des autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4:

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de l'exposition à l'amlodipine et augmenter ainsi le risque d'hypotension. La signification clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez les personnes âgées. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

Inducteurs du CYP3A4:

Au moment de l'administration concomitante d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, il est essentiel de surveiller la pression artérielle et de décider d'un éventuel ajustement de la posologie, que ce soit pendant ou après l'administration de médicaments concomitants, notamment de ceux contenant de forts inducteurs du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, *Hypericum perforatum*). L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité de l'amlodipine peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation de ses effets hypotenseurs.

Dantrolène (perfusion):

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire létale et un collapsus cardio-vasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration par voie intraveineuse de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans le traitement de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

Les effets de l'amlodipine sur la diminution de la pression artérielle s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

Tacrolimus

Il existe un risque de hausse des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante d'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction est encore mal connu. Pour prévenir la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient sous tacrolimus nécessite le contrôle des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement posologique de tacrolimus au besoin.

Cyclosporine:

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec la cyclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou dans d'autres populations, à l'exception de patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale. Chez ces derniers, des augmentations variables des concentrations minimales (moyenne de 0% à 40%) de cyclosporine ont été observées. Il faudra envisager de surveiller les taux de cyclosporine chez les patients sous amlodipine ayant bénéficié d'une transplantation rénale et la dose de cyclosporine devra être réduite si nécessaire.

Simvastatine:

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'amlodipine pendant la grossesse n'a pas été vérifiée. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée suite à l'administration de doses élevées (voir rubrique 5.3). L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune

alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cours de traitement par l'amlodipine sont des somnolences, des sensations vertigineuses, des céphalées, des palpitations, des bouffées de chaleur, des douleurs abdominales, des nausées, des œdèmes des chevilles, des œdèmes et de la fatigue.

Synoptique des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par l'amlodipine selon les fréquences suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $\leq 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ à $\leq 1/1000$); très rare ($\leq 1/10000$), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucocytopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression, changement de l'humeur (y compris anxiété), insomnie
	Rare	Confusion
Affections du système nerveux	Fréquent	Somnolence, sensation vertigineuse, céphalée (en particulier au début du traitement)
	Peu fréquent	Tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
	Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
Affections oculaires	Fréquent	Trouble visuel (y compris, diplopie)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphène
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations

	Peu fréquent	Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
	Très rare	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffée vasomotrice
	Peu fréquent	Hypotension
	Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
	Peu fréquent	Toux, rhinite
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, nausée, dyspepsie, troubles du transit (y compris diarrhée et constipation)
	Peu fréquent	Vomissement, sécheresse buccale
	Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	Très rare	Hépatite, ictère, élévation de l'enzyme hépatique*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Alopécie, purpura, changement de coloration cutanée, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire
	Très rare	Angio-œdème, érythème polymorphe, dermite exfoliante, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Œdème des chevilles, crampes musculaires
	Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Trouble de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème
	Fréquent	Fatigue, asthénie
	Peu fréquent	Douleur thoracique, douleur, malaise
Investigations	Peu fréquent	Augmentation du poids, diminution du poids

* Évoquant généralement une choléstase.

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Centre National de Pharmacovigilance - Site internet :

www.pharmacovigilance.rns.tn

4.9. Surdosage

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

Symptômes

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

Chez l'homme, l'expérience d'un surdosage intentionnel est limitée. Symptômes Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale a été rapportée. Traitement Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage à l'amlodipine nécessite un soutien cardio-vasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, une élévation des membres inférieurs et un contrôle de la volémie et du débit urinaire. Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à la condition qu'il n'existe aucune contre-indication à son emploi. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être bénéfique pour neutraliser les effets de l'inhibition des canaux calciques. Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon végétal jusqu'à deux heures après l'administration de 10mg d'amlodipine a montré une réduction des taux d'absorption de l'amlodipine.

Traitement

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

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

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

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

Chez les patients atteints d'angor, l'administration en une prise unique journalière d'amlodipine augmente la durée totale de l'effort, le délai d'apparition de l'angor et d'un sous-

décalage du segment ST de 1 mm, et elle diminue à la fois la fréquence des crises d'angor et la consommation de comprimés de trinitrate de glycéryle.

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

Utilisation chez les patients atteints de coronaropathie

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

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

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

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

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

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

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

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

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

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

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire, notamment : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de six mois avant l'inclusion) ou documentation d'autres maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (au total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), cholestérol HDL < 35 mg/dL (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme actuel (21,9 %).

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

Cependant, il n'a été observé aucune différence significative dans la mortalité de toute cause entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,96 ; IC à 95 % [0,89 à 1,02] ; p = 0,20.

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques

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

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

Biotransformation / élimination

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

Insuffisance hépatique

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Reprotoxicité

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

Altération de la fertilité

Il n'a été observé aucun effet sur la fertilité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme sur une base en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carboxyméthylamidon sodique, cellactose, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Blisters thermoformés en Aluminium – PVC/PVDC blanc opaque

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

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9013591 : MIBRAL 5 mg comprimé sécable B/30

9013592 : MIBRAL 10 mg comprimé sécable B/30

9013595 : MIBRAL 5 mg comprimé sécable B/90

9013596 : MIBRAL 10 mg comprimé sécable B/90

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

MIBRAL 5 mg comprimé sécable B/30 : AMM du 19/07/2005 (renouvellement du 03/08/2020)

MIBRAL 10 mg comprimé sécable B/30 : AMM du 28/12/2006 (renouvellement du 30/11/2016)

MIBRAL 5 mg comprimé sécable B/90 : AMM du 12/11/2011 (renouvellement du 30/11/2016)

MIBRAL 10 mg comprimé sécable B/60 : AMM du 04/11/2011 (renouvellement du 04/11/2016)

MIBRAL 10 mg comprimé sécable B/90 : AMM du 12/11/2011 (renouvellement du 11/11/2016)

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/11/2020

11. DOSIMETRIE

<Sans objet>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Uniquement sur ordonnance

Tableau A (liste I)