MONOGRAPHIE DU PRODUIT

INCLUANT RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrMAR-AMLODIPINE

Comprimés de Bésylate d'Amlodipine

Comprimés, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, oraux

Norme maison

Agent antihypertenseur/anti-angine

Marcan Pharmaceuticals Inc.,
2 Gurdwara Road, Suite # 112,
Ottawa, Ontario, Canada, K2E 1A2

Date de première autorisation :
27 SEPTEMBRE 2011

Date de révision :
09 NOVEMBRE 2023

Numéro de contrôle de la soumission : 280319

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETTAGE

Aucun au moment de l'autorisation la plus récente	

TABLE DES MATIÈRES

Les rubriques et les sous-rubriques qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas indiquées

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETTAGE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 5

4.5 Dose oubliée 5

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 8

7.1.1 Femmes enceintes 8

7.1.2 Allaitement 9

7.1.3 Enfants 9

7.1.4 Personnes âgées 9

8 EFFETS INDÉSIRABLES 9

8.1 Aperçu des effets indésirables 9

8.2 Effets indésirables des essais cliniques 9

8.3 Effets indésirables moins fréquents des études cliniques 11

8.5 Effets indésirables post-commercialisation 12

9 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES 12

9.1 Interactions médicamenteuses graves 12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 12
9.4 Interactions médicament-médicament 13
9.5 Interactions médicament-aliment 18
9.6 Interactions médicament-herbe 18
9.7 Interactions médicamenteuses observées lors d'essais en laboratoire 19
10 PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE 19
10.1 Mécanisme d'action 19
10.2 Pharmacodynamique 19
10.3 Pharmacocinétique 20
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION 22
12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION 22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 23
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 23
14 ESSAIS CLINIQUES 23
14.2 Tableau récapitulatif des données de comparaison de la biodisponibilité **..... 23**
15 MICROBIOLOGIE 24
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 25
17 MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI 35
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- **Hypertension**

  MAR-AMLODIPINE est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

  La combinaison de bésylate d'amlodipine avec un diurétique, un agent bêtabloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine s'est avérée compatible et a montré un effet antihypertenseur additif.

- **Angine chronique stable**

  MAR-AMLODIPINE est indiqué pour la prise en charge de l'angine stable chronique (angine associée à l'effort) chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré des doses adéquates de bêtabloquants et/ou de nitrates organiques ou qui ne peuvent tolérer ces agents.

  MAR-AMLODIPINE peut être utilisé en combinaison avec des bêtabloquants chez les patients souffrant d'une angine chronique stable avec une fonction ventriculaire normale. Lorsqu'un tel traitement concomitant est introduit, il faut veiller à surveiller étroitement la pression artérielle, car les effets combinés des médicaments peuvent entraîner une hypotension.

1.1 Enfants

Enfants (6 à 17 ans) : Sur la base des données fournies et examinées par Santé Canada, la sécurité et l'efficacité du bésylate d'amlodipine chez les patients pédiatriques ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour un usage pédiatrique (voir 4.2 Dose recommandée et Ajustement posologique; 7.1.3 Enfants**;** 10.2 Pharmacodynamiques).

L'utilisation de Mar-AMLOGIPINE chez les enfants de moins de 6 ans n'est pas recommandée (voir 7.1.3 Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données issues des études cliniques suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences en termes de sécurité et d'exposition (voir 7.1.4 Personnes âgées**;** 10.3 Pharmacocinétiques ; et 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique).

2 CONTRE-INDICATIONS

MAR- AMLODIPINE est contre-indiquée chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal, ou composants du récipient. Pour une liste complète, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- qui sont hypersensibles à d'autres dihydropyridines. Le bésylate d'amlodipine est un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines.
- qui allaitent (voir 7.1.2 Allaitement).
- qui présentent une hypotension sévère (pression systolique inférieure à 90 mmHg).
- qui sont en choc, incluant choc cardiogénique.
- qui présentent une obstruction de la voie d'évacuation du ventricule gauche (p.ex. sténose aortique de haut grade).
- qui présentent une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie doit être individualisée en fonction de la tolérance et de la réactivité du patient.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

- Pour l'hypertension et l'angine, la dose initiale recommandée de Mar-AMLODIPINE est de 5 mg une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée après 1 à 2 semaines jusqu'à une dose maximale de 10 mg une fois par jour.
- **Utilisation chez les personnes âgées ou chez les patients présentant une fonction rénale altérée :** La dose initiale recommandée chez les patients de plus de 65 ans ou les patients présentant une fonction rénale altérée est de 5 mg une fois par jour. Si nécessaire, l'augmentation de la dose doit se faire progressivement et avec prudence (voir 7.1.4 Personnes âgées).
- **Utilisation chez les patients présentant une fonction hépatique altérée :** Les besoins posologiques n'ont pas été établis chez les patients présentant une fonction hépatique altérée. Lorsque MAR-AMLODIPINE est utilisé chez ces patients, la posologie doit être soigneusement et progressivement ajustée en fonction de la tolérance et de la réponse des patients. Une dose initiale plus faible de 2,5 mg une fois par jour doit être envisagée (voir)7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique / biliaire / pancréatique.
- **Utilisation chez les enfants (6 à 17 ans) :** La dose orale antihypertensive efficace chez les enfants âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg à 5 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 5 mg par jour n'ont pas été étudiées ; la dose doit être déterminée en fonction du besoin médical des patients (Voir ,7.1.3 Enfants 10.2 Pharmacodynamiques).

4.4 Administration

MAR-AMLODIPINE peut être administrée une fois par jour, à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Le patient doit être informé qu'en cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise immédiatement, sauf si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la dose oubliée. Dans ce cas, le patient doit attendre la prochaine dose prévue et continuer à suivre le schéma habituel.

Une dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Symptômes : Un surdosage peut provoquer une vasodilatation périphérique excessive avec une hypotension marquée et probablement prolongée et éventuellement une tachycardie réflexe. L'expérience avec le surdosage de bésylate d'amlodipine est limitée chez les humains. Chez des volontaires en bonne santé, l'utilisation de charbon jusqu'à 2 heures après l'administration de 10 mg d'amlodipine s'est avérée réduire le taux d'absorption de l'amlodipine.
Un patient ayant pris 70 mg d'amlodipine avec une benzodiazépine a développé un choc qui était réfractaire au traitement et est décédé. Chez un enfant de 19 mois ayant ingéré 30 mg d'amlodipine (environ 2 mg/kg), il n'y a pas eu de signe d'hypotension mais une tachycardie (180 bpm) a été observée. De l'ipéca a été administré 3,5 heures après l'ingestion et aucune séquelle n'a été remarquée lors de l'observation ultérieure (pendant la nuit).

Traitement : Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage nécessite un soutien cardiovasculaire actif incluant une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et de la fonction respiratoire, une élévation des extrémités et une attention au volume de liquide en circulation et au débit urinaire. Un vasoconstricteur (comme la norépinéphrine) peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'existe aucune contre-indication concernant son utilisation. Étant donné que le bésylate d'amlodipine est fortement lié aux protéines, il est peu probable que l'hémodialyse soit bénéfique. Le gluconate de calcium intraveineux peut être bénéfique pour inverser les effets du blocage des canaux calciques. La clairance de l'amlodipine est prolongée chez les patients âgés et chez les patients présentant une fonction hépatique altérée.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, Concentrations, Composition et Conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg	Dioxyde de silice colloïdale, phosphate de calcium dibasique anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique

MAR-AMLODIPINE se présente sous la forme de comprimés blancs à blancs cassés contenant

du bésylate d'amlodipine équivalant à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg d'amlodipine par comprimé.

2,5 mg : Disponible en comprimés blancs à blanc cassé, ronds, à surface plate et à bords biseautés, portant la gravure « 211 » d'un côté et simples de l'autre. Disponible dans des bouteilles blanches en polyéthylène à haute densité de 100 comprimés.

5 mg : Disponibles en comprimés blancs ou blanc cassé, octogonales, à surface plate et à bords biseautés, portant la gravure « 210 » et « 5 » d'un côté et simples de l'autre. Disponible dans des bouteilles blanches en polyéthylène à haute densité de 100 et 500 comprimés.

10 mg : Disponibles en comprimés blancs ou blanc cassé, octogonales, à surface plate et à bords biseautés, portant la gravure « 209 » et « 10 » d'un côté et simples de l'autre. Disponible dans des bouteilles blanches en polyéthylène à haute densité de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés MAR-AMLODIPINE contiennent du bésylate d'amlodipine équivalent à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg d'amlodipine par comprimé.

7 MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS Généralités

Retrait des bêtabloquants : MAR-AMLODIPINE n'offre aucune protection contre les dangers du retrait brusque des bêtabloquants, et un tel retrait doit être effectué en réduisant progressivement la dose du bêtabloquant.

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : L'utilisation de Mar-AMLODIPINE avec des médicaments entraînant une inhibition puissante du CYP 3A4, tels que le kétoconazole, la clarithromycine, le ritonavir, peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques d'amlodipine et des événements graves associés (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). Une telle utilisation concomitante doit être évitée.

Une étude d'observation a démontré un risque accru d'hospitalisation pour lésion rénale aiguë lorsque l'amlodipine était utilisée en concomitance avec de la clarithromycine chez des patients âgés (> 65 ans) par rapport à lorsqu'elle était utilisée en concomitance avec de l'azithromycine, [rapport de cotes amlodipine : 1,61 (IC à 95% 1,29 à 2,02)].

Cardiovasculaire

Aggravation de l'angine et/ou de l'infarctus du myocarde : Dans de rares cas, des patients, en particulier ceux souffrant d'une coronaropathie obstructive grave, ont présenté une augmentation documentée de la fréquence, de la durée et/ou de la gravité de l'angine ou de l'infarctus aigu du myocarde lors de l'initiation d'un traitement par un inhibiteur calcique ou au moment de l'augmentation de la posologie. Le mécanisme de cet effet n'a pas été élucidé.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive : Bien que les inhibiteurs calciques ne doivent être utilisés qu'avec prudence chez les patients souffrant

d'insuffisance cardiaque, il a été observé que le bésylate d'amlodipine n'avait pas d'effet délétère global sur la survie et la morbidité cardiovasculaire dans les essais cliniques à court et à long terme effectués chez ces patients. Bien qu'une proportion significative des patients dans ces études ne présentât des antécédents de cardiopathie ischémique, d'angine de poitrine ou d'hypertension, les études n'ont pas été conçues pour évaluer le traitement de l'angine de poitrine ou de l'hypertension chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque en concomitance.

Il est à noter que dans une étude à long terme et contrôlée par placebo avec l'amlodipine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe III et IV selon la NYHA), l'incidence rapportée d'œdème pulmonaire était plus élevée dans le groupe traité par amlodipine que dans le groupe placebo. Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires futures et de mortalité.

Hypotension : MAR-AMLODIPINE peut occasionnellement précipiter une hypotension symptomatique. Une surveillance soigneuse de la pression artérielle est recommandée, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire et chez ceux qui prennent des médicaments connus pour abaisser la pression artérielle.

Œdème périphérique : L'œdème périphérique léger à modéré était l'effet indésirable le plus fréquent au cours des essais cliniques (voir 8.2 Effets indésirables des essais cliniques). L'incidence de l'œdème périphérique dépendait de la dose et variait de 3,0 à 10,8% en termes de fréquence avec les doses de 5 à 10 mg. Il faut veiller à différencier cet œdème périphérique des effets liés à l'augmentation du dysfonctionnement ventriculaire gauche.

Hépatique / biliaire / pancréatique

Utilisation chez les patients présentant une fonction hépatique altérée : Il n'y a pas d'études adéquates chez les patients souffrant de dysfonction hépatique et aucune recommandation posologique n'a été établie. Chez un petit nombre de patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et ayant reçu une dose unique de 5 mg, la demi-vie de l'amlodipine a été prolongée (voir 10.3 Pharmacocinétiques). Par conséquent, MAR-AMLODIPINE doit être administré avec prudence à ces patients et une surveillance soigneuse doit être réalisée. Une dose initiale plus faible peut être nécessaire (voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique).

Patients présentant un dysfonctionnement ou une insuffisance hépatique grave : Étant donné que le bésylate d'amlodipine est largement métabolisé par le foie et la demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination plasmatique est de 56 heures chez les patients présentant un dysfonctionnement de la fonction hépatique, il doit être administré avec prudence et à des doses réduites chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère (voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique). Un titrage lent de la dose et une surveillance soigneuse sont nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Santé reproductive : Potentiel de reproduction des femmes et des hommes

Des changements biochimiques réversibles dans la tête des spermatozoïdes ont été rapportés chez certains patients traités par des inhibiteurs des canaux calciques.
Des effets indésirables réversibles sur la fertilité des rats mâles ont également été suggérés (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas d'expérience clinique avec le bésylate d'amlodipine chez les femmes enceintes. MAR-AMLODIPINE ne devrait être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Bien que l'amlodipine ne fût pas tératogène chez le rat et le lapin, certains composés dihydropyridiniques se sont révélés tératogènes chez les animaux. Il a été démontré que l'amlodipine prolonge la période de gestation et la durée de l'accouchement chez les rates. Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des rats traités avec de l'amlodipine.

7.1.2 Allaitement

Dans une étude humaine, la dose quotidienne maternelle moyenne d'amlodipine était de 6,0 mg et les concentrations médianes d'amlodipine dans le plasma et le lait étaient de 15,5 et 11,5 ng/ml, respectivement, avec un rapport médian de concentration lait/plasma de 0,85. Étant donné que la sécurité de l'amlodipine chez les nouveau-nés n'a pas été établie, MAR-AMLODIPINE ne doit pas être administré à des femmes qui allaitent. Il convient de décider s'il faut cesser l'allaitement ou cesser de prendre le médicament, en prenant en compte l'importance du médicament pour la mère (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.3 Enfants

Enfants (6 à 17 ans) : Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, aucune étude de sécurité et d'efficacité n'a été réalisée au-delà d'une durée de 8 semaines pour le traitement de l'hypertension. La prescription dans cette population doit être basée sur une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque des informations limitées disponibles. L'évaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée par un professionnel de la santé qualifié.

L'utilisation de Mar-AMLODIPINE n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 6 ans car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine est réduite, ce qui entraîne une augmentation de l'ASC (voir 10.3 Pharmacocinétiques). Dans les essais cliniques, l'incidence des effets indésirables chez les patients âgés était supérieure d'environ 6% à celle de la population plus jeune (< 65 ans). Les effets indésirables comprennent : œdème, crampes musculaires et étourdissements.
MAR-AMLODIPINE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. Un ajustement posologique est recommandé (voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus grave associé au bésylate d'amlodipine est l'hypotension, en particulier en cas de surdosage important (voir 5 SURDOSAGE). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais contrôlés par placebo et qui peuvent être associés au traitement par amlodipine étaient : œdème (9,4%), maux de tête (8,0%), fatigue (4,5%),

étourdissements (3,8 %) et nausées (3,4%) (voir 8.2 Effets indésirables des essais cliniques)

8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux d'effets indésirables observés dans les études cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent donc pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables du médicament lors d'une utilisation réelle.

Le bésylate d'amlodipine a été administré à 1714 patients (805 hypertendus et 909 patients souffrant d'angine de poitrine) dans des essais cliniques contrôlés (contre placebo seul et avec des agents actifs comparatifs). La plupart des effets indésirables rapportés au cours du traitement étaient de gravité légère à modérée.

HYPERTENSION

Chez les 805 patients hypertendus traités par bésylate d'amlodipine dans les essais cliniques contrôlés, des effets indésirables ont été rapportés chez 29,9% des patients et ont nécessité l'arrêt du traitement chez 1,9% des patients. Les effets indésirables les plus fréquents au cours des essais cliniques contrôlées étaient : œdème (8,9%) et mal de tête (8,3%).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à une incidence ≥ 0,5% dans le programme d'essais cliniques contrôlés (n=805) :

Troubles du système nerveux autonomique : bouffées vasomotrices (3,1%), hyperhidrose (0,9%), sécheresse buccale (0,7%).

Cardiovasculaire : œdème (8,9%), palpitations (2,0%), tachycardie (0,7%), étourdissements posturaux (0,5%).

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

Gastro-intestinal : nausée (2,4%), douleur abdominale (1,1%), dyspepsie (0,6%), constipation (0,5%)

Généraux : fatigue (4,1%), douleur (0,5%).

Musculosquelettique : crampes musculaires (0.5%).

Psychiatrique : somnolence (1,4%).

Peau et structures cutanées : prurit (0,7%).

ANGINE

Dans les essais cliniques contrôlés menés chez 909 patients souffrant d'angine de poitrine et traités par bésylate d'amlodipine, des effets indésirables ont été rapportés chez 30,5% des patients et ont nécessité l'arrêt du traitement chez 0,6% des patients. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les essais cliniques contrôlés étaient : Œdème (9,9%) et mal de tête (7,8%).

Les effets indésirables suivants se sont produits à une incidence ≥ 0,5% dans le programme

d'essais cliniques contrôlés (n=909) :

Système nerveux autonomique : bouffées vasomotrices (1,9%).

Cardiovasculaire : œdème (9,9%), palpitations (2,0%), étourdissements posturaux (0,6%).

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

Gastro-intestinal : nausée (4,2%), douleur abdominale (2,2%), dyspepsie (1,4%), diarrhée (1,1%), flatulence (1,0%), constipation (0,9%).

Généraux : fatigue (4,8%), douleur (1,0%), asthénie (1,0%).

Musculosquelettique : crampes musculaires (1,0%).

Psychiatrique : somnolence (1,2%), insomnie (0,9%), nervosité (0,7%).

Système respiratoire : dyspnée (1,1%).

Peau et structures cutanées : éruption cutanée (1,0%), prurit (0,8%).

Organes des sens : trouble visuel (1,3%), acouphène (0,6%).

8.3 Effets indésirables moins fréquents des études cliniques

La sécurité du bésylate d'amlodipine a été évaluée chez environ 11 000 patients souffrant d'hypertension et d'angine de poitrine. Les événements suivants se sont produits chez < 1% mais > 0,1% des patients lors d'essais cliniques de comparaison (comparaison à double insu contre placebo ou agents actifs ; n = 2615) ou dans des conditions d'essais ouverts ou d'expérience de commercialisation où le lien de causalité n'est pas certain.

Système nerveux autonomique : sécheresse buccale, hyperhidrose.

Cardiovasculaire : arythmie (y compris tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire), bradycardie, infarctus du myocarde, hypotension, ischémie périphérique, syncope, tachycardie, étourdissements posturaux, hypotension posturale, vascularite, douleur thoracique.

Système nerveux central et périphérique : hypoesthésie/paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, vertige.

Gastro-intestinal : anorexie, constipation, dysphagie, vomissements, hyperplasie gingivale, changement dans les habitudes intestinales, dyspepsie

Généraux : réaction allergique, asthénie+, mal de dos, douleurs, bouffées de chaleur, malaise, rigueurs et augmentation/perte de poids.

Hémopoïétique : leucopénie, purpura, thrombocytopénie.

Système métabolique et nutritionnel : hyperglycémie, soif.

Système musculosquelettique : arthralgie, arthrose, myalgie, crampes musculaires.

Psychiatrique : dysfonctionnement sexuel (homme+ et femme), insomnie, nervosité, dépression, rêves anormaux, anxiété, dépersonnalisation, troubles de l'humeur.

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

Système respiratoire : dyspnée, épistaxis.

Peau et structures cutanées : prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, érythème polymorphe.

Organes des sens : conjonctivite, diplopie, douleur oculaire, trouble visuel, acouphène.

Système urinaire : pollakiurie, troubles de la miction, nycturie.

+Ces événements se sont produits dans moins de 1% des essais contrôlés par placebo, mais l'incidence de ces effets indésirables se situait entre 1% et 2% dans toutes les études à doses multiples.

Les événements suivants se sont produits chez ≤ 0,1% des patients : insuffisance cardiaque, décoloration de la peau*, urticaire*, sécheresse cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, alopécie*, contractions, ataxie, hypertonie*, migraine, apathie, amnésie, gastrite*, pancréatite*, augmentation de l'appétit, toux*, rhinite*, parosmie, perversion du goût*, et xérophtalmie.

* ces événements ont également été observés au cours de l'expérience de commercialisation.

Des cas isolés d'œdème de Quincke ont été rapportés. L'œdème de Quincke peut être accompagnée de difficultés respiratoires.

8.5 Effets indésirables post-commercialisation

Au cours de l'expérience post-commercialisation, des cas de jaunisse et d'élévation des enzymes hépatiques (correspondant principalement à une cholestase ou à une hépatite), parfois suffisamment graves pour nécessiter une hospitalisation, ont été rapportés en association avec l'utilisation de l'amlodipine.

Les rapports post-commercialisation ont également révélé des cas de troubles extrapyramidaux induits par l'amlodipine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)
- Traitement concomitant avec de la clarithromycine 9.4 Interactions médicament-médicament)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme avec tous les médicaments, il faut faire preuve de prudence lors du traitement des patients qui prennent plusieurs médicaments. Les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridiniques subissent une biotransformation par le système du cytochrome P450, principalement par l'isoenzyme CYP 3A4. La co-administration d'amlodipine avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation peut provoquer l'altération de la biodisponibilité de l'amlodipine ou de ces médicaments. Les posologies de médicaments de

métabolisme similaire, en particulier ceux ayant un faible rapport thérapeutique, et surtout chez les patients présentant une insuffisance rénale et / ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement au début ou à l'arrêt de l'amlodipine co-administrée afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination correcte	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Atorvastatine	EC	Chez des volontaires en bonne santé, la co-administration de plusieurs doses de 10 mg de bésylate d'amlodipine et de 80 mg d'atorvastatine n'a entraîné aucun changement clinique significatif de l'ASC (augmentation moyenne de 18%), de la C_{max} ou du T_{max} de l'atorvastatine.	Une surveillance étroite est nécessaire.
Bêtabloquants	T	L'effet hypotenseur des bêta-bloquants peut être augmenté par l'amlodipine.	Lorsque des médicaments bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques sont administrés en concomitance avec MAR-AMLODIPINE, les patients doivent être surveillés soigneusement car l'effet hypotenseur des bêtabloquants peut être augmenté par la réduction de la résistance vasculaire périphérique par l'amlodipine.
Clarithromycine	EC	Chez les patients âgés (≥ 65 ans), l'utilisation concomitante d'amlodipine et de clarithromycine a été associée à un risque accru d'hospitalisation et de lésions rénales aiguës.	Éviter l'utilisation concomitante.

Dénomination correcte	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	EC	Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires en bonne santé ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant subi une transplantation rénale. Une étude prospective menée chez des patients hypertendus ayant subi une transplantation rénale (N=11) a montré une augmentation moyenne de 40% des concentrations minimales de cyclosporine en cas de traitement concomitant par amlodipine.	Il faut envisager de surveiller les taux de ciclosporine chez les patients ayant subi une transplantation rénale et traités par amlodipine.
Dantrolène	T	Chez les animaux, une fibrillation ventriculaire létale et un collapsus cardiovasculaire sont observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse.	En raison du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter la co-administration d'inhibiteurs calciques tels que l'amlodipine chez les patients susceptibles d'avoir une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
Médicaments connus pour être biotransformés via le (benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone, théophylline)	T	L'amlodipine a une faible clairance hépatique (taux de premier passage) et par conséquent une biodisponibilité élevée ; on peut donc s'attendre à un faible potentiel d'effets cliniquement pertinents associés à une élévation des taux plasmatiques d'amlodipine lorsqu'elle est utilisée en concomitance avec des médicaments qui entrent en compétition avec le système du cytochrome P450 ou qui l'inhibent.	

Dénomination correcte	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Les médicaments connus pour être des inducteurs du système du cytochrome P450 comprennent : phénobarbital, phénytoïne, rifampicine.	T	Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de l'amlodipine, qui à son tour peut entrainer une diminution des effets hypotenseurs.	L'amlodipine doit être utilisée avec prudence avec les inducteurs du CYP3A4 et un ajustement de la dose peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
Médicaments connus pour être des inhibiteurs du système du cytochrome P450 (diltiazem, antifongiques azolés, érythromycine, quinidine, terfénadine et warfarine)	EC T	La co-administration d'une dose quotidienne de 180 mg de diltiazem et de 5 mg d'amlodipine chez des patients hypertendus âgés (69 à 87 ans) a entraîné une augmentation de l'exposition systémique à l'amlodipine de 57%. La co-administration d'érythromycine chez des volontaires en bonne santé (âgés de 18 à 43 ans) a augmenté l'exposition systémique de l'amlodipine de 22%.	Ces changements pharmacocinétiques peuvent être plus prononcés chez les personnes âgées. Une surveillance étroite et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Cible mécaniste des inhibiteurs de la rapamycine (mTOR) (sirolimus, temsirolimus et évérolimus)	EC T	Les inhibiteurs de mTOR sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur du CYP3A. Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine peut augmenter l'exposition des inhibiteurs de mTOR.	

Dénomination correcte	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Sildénafil	EC	Une dose unique de 100 mg de sildénafil (Viagra) chez des sujets souffrant d'hypertension essentielle n'a pas eu aucun effet sur l'ASC ou la C_{max} de l'amlodipine. Lorsque le sildénafil (100 mg) a été co-administré avec de l'amlodipine (5 ou 10 mg) à des patients hypertendus, la réduction supplémentaire moyenne de la pression artérielle en position couchée a été de 8 mmHg pour la pression systolique et de 7 mmHg pour la pression diastolique.	
Simvastatine	EC	La co-administration de plusieurs doses de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77% par rapport à la simvastatine seule.	Limiter la dose de simvastatine chez les patients prenant 20 mg d’amlodipine par jour.

Dénomination correcte	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p.ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	T	Peuvent significativement augmenter les concentrations plasmatiques d'amlodipine dans une plus large mesure que le diltiazem.	L'amlodipine doit être utilisée avec prudence avec ces agents et une surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose d'amlodipine peut être nécessaire en cas d'utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A4. Les patients doivent être conseillés de consulter un médecin s'ils présentent un œdème ou un gonflement des extrémités inférieures, une prise de poids soudaine et inexpliquée, des difficultés respiratoires, des douleurs ou une oppression thoracique ou une hypotension se manifestant par des étourdissements, des évanouissements ou une orthostase. Éviter l'administration concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Dénomination correcte	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Tacrolimus	C	Il existe un risque d'augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus en cas de co-administration avec l'amlodipine.	Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient traité par tacrolimus nécessite une surveillance des taux de tacrolimus dans le sang et des ajustements de la dose de tacrolimus, le cas échéant.

Légende : EC = Essai clinique ; T = Théorique ; C = Étude de cas

9.5 Interactions médicament-aliment

Interaction avec le jus de pamplemousse : Les données publiées indiquent que le jus de pamplemousse peut, par le biais de l'inhibition du système du cytochrome P450, augmenter les concentrations plasmatiques et renforcer les effets pharmacodynamiques de certains inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines. La co-administration de 240 ml de jus de pamplemousse avec une dose orale unique d'amlodipine à raison de 10 mg chez 20 volontaires en bonne santé n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine. L'étude n'a pas permis d'examiner l'effet du polymorphisme génétique du CYP3A4, la principale enzyme responsable du métabolisme de l'amlodipine ; par conséquent, l'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, entraînant une augmentation des effets de réduction des effets hypotenseurs. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.

Après l'administration orale de 10 mg d'amlodipine à 20 volontaires masculins, pharmacocinétique de l'amlodipine, la moyenne géométrique de la C_{max} de l'amlodipine était de 6,2 ng/ml lorsque le médicament était administré avec du jus de pamplemousse et de 5,8 ng/ml lorsqu'il était administré avec de l'eau. La T_{max} moyenne d'amlodipine était de 7,6 heures avec le jus de pamplemousse et de 7,9 heures avec l'eau. La moyenne géométrique de l'$ASC_{0-\infty}$était de 315 ng/h/ml avec le jus de pamplemousse et de 293 ng/h/ml avec l'eau. La biodisponibilité moyenne géométrique de l'amlodipine était de 85% lorsqu'elle était administrée avec du jus de pamplemousse et de 81% lorsqu'elle était administrée avec de l'eau.

9.6 Interactions médicament-herbe

Le millepertuis est un inducteur du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de l'amlodipine, qui à son tour peut entrainer une diminution des effets hypotenseurs. L'amlodipine doit être utilisée avec prudence avec les inducteurs du CYP3A4 et un ajustement de la dose peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité. Par conséquent, la surveillance du traitement est

nécessaire.

9.7 Interactions médicament-test de laboratoire

On n’a pas établi si ce produit a un effet sur les résultats des examens de laboratoires

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

MAR-AMLODIPINE (bésylate d'amlodipine) est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium (inhibiteur de l'entrée du calcium ou antagoniste des ions calcium). L’amlodipine est un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines.

On croit que l’effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est lié à l’action cellulaire spécifique de l’inhibition sélective de l’influx transmembranaire d’ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement des ions calcium extracellulaire dans ces cellules à travers des canaux ioniques spécifiques.
L'amlodipine inhibe sélectivement l'influx d'ions de calcium à travers les membranes cellulaires, avec un effet plus important sur les cellules des muscles lisses vasculaires que sur les cellules des muscles cardiaques. La concentration sérique de calcium n'est pas affectée par l'amlodipine. Dans la plage de pH physiologique, l'amlodipine est un composé ionisé et son interaction cinétique avec le récepteur calcique se caractérise par une association et une dissociation progressives avec le site de liaison du récepteur.
Les données expérimentales suggèrent que l’amlodipine se lie à la fois aux sites de liaison dihydropyridines et non-dihydropyridines.

A. **Hypertension** Le mécanisme par lequel l'amlodipine réduit la pression artérielle implique une vasodilatation artérielle périphérique directe et une réduction de la résistance vasculaire périphérique.

B. **Angine** Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angine n'a pas été entièrement défini. L'amlodipine est un dilatateur des artères périphériques et des artérioles, ce qui réduit la résistance périphérique totale et, par conséquent, réduit la charge de travail du cœur (postcharge). On pense que la décharge du cœur diminue l'ischémie et soulage l'angine d'effort en réduisant la consommation d'oxygène énergétique du myocarde et les besoins en oxygène.

10.2 Pharmacodynamique

Hémodynamique : Après l’administration de doses recommandées à des patients souffrant d'hypertension, l'amlodipine produit une vasodilatation entraînant une réduction de la pression artérielle en position couchée et debout. Ces diminutions de la pression artérielle ne sont pas accompagnées d'un changement significatif de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration chronique. En cas d'administration orale chronique uniquotidienne (5 et 10 mg une fois par jour), l'efficacité antihypertensive est maintenue tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures avec des différences minimes entre les concentrations plasmatiques maximales et minimales. Étant donné que la vasodilatation induite par l'amlodipine est progressive, une hypotension aiguë a rarement été

rapportée après l'administration orale d'amlodipine. Chez les patients normotendus souffrant d'angine, l'amlodipine n'a pas été associée à des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle ou à des changements dans la fréquence cardiaque.

Aucun effet inotrope négatif n'a été observé lorsque l'amlodipine a été administrée aux doses recommandées chez l'homme, mais il a été démontré dans des modèles animaux. Les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et pendant l'exercice (ou la stimulation) chez les patients souffrant d'angine avec une fonction ventriculaire normale ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque sans influence significative sur la dP/dt ou sur la pression et le volume télédiastoliques du ventricule gauche.

Chez les patients hypertendus présentant une fonction rénale normale, les doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution de la résistance vasculaire rénale et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du taux plasmatique rénal effectif, sans changement dans la fraction de filtration.

Effets électrophysiologiques : L'amlodipine ne modifient pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculo-ventriculaire chez les animaux intacts ou chez l'homme. Chez des patients souffrant d'angine stable chronique, l'administration intraveineuse de 10 mg d'amlodipine et de 10 mg supplémentaires d'amlodipine après un intervalle de 30 minutes a entraîné une vasodilatation périphérique et une réduction de la postcharge, mais n'a pas significativement altérer la conduction A-H et H-V et le temps de rétablissement du nœud sinusal après la stimulation. Des résultats similaires ont été obtenus chez des patients recevant de l'amlodipine et des bêtabloquants en concomitance. Dans les études cliniques au cours desquelles l'amlodipine a été administré en combinaison avec des bêtabloquants à des patients souffrant d'hypertension ou d'angine, aucun effet indésirable sur les paramètres électrocardiographiques n'a été observé. Dans les essais cliniques avec des patients souffrant d'angine, l'amlodipine en monothérapie n'a pas altéré les intervalles électrocardiographiques.

Effets en présence d'hypertension :

Patients pédiatriques

Deux cent soixante-huit patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans ont été randomisés pour d'abord recevoir 2,5 ou 5 mg de bésylate d'amlodipine une fois par jour pendant 4 semaines, puis pour recevoir la même dose ou un placebo pendant 4 semaines de plus. Les patients recevant 5 mg à la fin des 8 semaines présentaient une pression artérielle plus faible que ceux qui avaient été secondairement randomisés pour recevoir le placebo. L'ampleur de l'effet du traitement est difficile à interpréter, mais il est probablement inférieur à une pression artérielle systolique de 5 mmHg avec la dose de 5 mg.
Les effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

Aucune étude pédiatrique de sécurité et d'efficacité n'a été menée au-delà de 8 semaines. De plus, l'effet à long terme de l'amlodipine sur la croissance et le développement, la croissance myocardique et les muscles lisses vasculaires n'a pas été étudié.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine, l'absorption a lieu progressivement, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes entre 6 et

12 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 90%. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas altérée en présence de nourriture.

Distribution : Les études ex vivo ont montré qu'environ 93% de la dose du médicament en circulation est liée aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Métabolisme : L'amlodipine est métabolisée par le système du cytochrome P450, principalement par l'isoenzyme CYP 3A4. L'amlodipine est largement convertie (environ 90%) en métabolites inactifs (via un métabolisme hépatique), 10% du composé mère et 60% des métabolites étant excrétés dans l'urine.

Élimination : L'élimination du plasma est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 35 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques d'amlodipine à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration quotidienne consécutive.

Populations particulières et conditions

Enfants : Deux études ont été menées pour évaluer l'utilisation du bésylate d'amlodipine dans une population pédiatrique.

Dans une étude (pharmacocinétique), soixante-deux patients hypertendus âgés de plus de 6 ans ont reçu des doses de bésylate d'amlodipine comprises entre 1,25 mg et 20 mg. La clairance et le volume de distribution ajustés au poids étaient similaires aux valeurs des adultes (voir 4.2 Dose recommandée et Ajustement posologique). La constante de vitesse d'absorption (K_a) moyenne chez les enfants (0,85 h^{-1}) est environ 50% plus élevée que chez les adultes en bonne santé (0,55 h^{-1}, intervalle de 0,28 à 1,09 h^{-1}).

Effet sur le sexe : Dans un deuxième essai (clinique), on a observé des réductions plus importantes de la pression artérielle systolique et diastolique chez les femmes que chez les hommes. Changement moyen dans la pression artérielle systolique entre le début et la fin de l'étude : amlodipine 2,5 mg : hommes, -6,9 mmHg (n=51) ; femmes, -8. 9 mmHg (n=32) ; amlodipine 5,0 mg : hommes, -6,6 mmHg (n=63) ; femmes, -14,0 mmHg (n=23) ; placebo hommes, -2,5 mmHg (n=54), femmes, -3,8 mmHg (n=33).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas significativement influencée par l'insuffisance rénale. Les concentrations plasmatiques chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère étaient plus élevées que chez les sujets normaux. L'accumulation et la demi-vie d'élimination moyenne chez tous les patients se situaient dans l'éventail de celles observées dans d'autres études pharmacocinétiques avec l'amlodipine chez des sujets normaux.

Personnes âgées : Chez les patients hypertendus âgés (âge moyen de 69 ans), une diminution de la clairance plasmatique de l'amlodipine par rapport aux jeunes volontaires (âge moyen de 36 ans) a été observée, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 60%.

Insuffisance hépatique : Après l'administration orale unique de 5 mg d'amlodipine, les patients souffrant d'une insuffisance hépatique chronique légère à modérée ont présenté une augmentation de l'ASC de l'amlodipine d'environ 40% par rapport aux volontaires normaux. Cela est probablement dû à une réduction de la clairance de l'amlodipine, car la demi-vie d'élimination terminale a été prolongée de 34 heures chez les jeunes sujets normaux à 56

heures chez les patients âgés souffrant d'insuffisance hépatique.

Patients présentant un dysfonctionnement ou une insuffisance hépatique grave :

Étant donné que le bésylate d'amlodipine est largement métabolisé par le foie et la demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination plasmatique est de 56 heures chez les patients présentant un dysfonctionnement de la fonction hépatique, il doit être administré avec prudence et à des doses réduites chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère (voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique). Un titrage lent de la dose et une surveillance soigneuse sont nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à une température inférieure à 15-30°C. Protéger de la lumière.

12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour ce produit médicamenteux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS

PHARMACEUTIQUES Substance

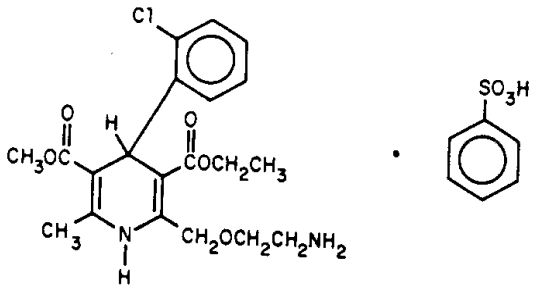
médicamenteuse

Dénomination correcte : Bésylate d'amlodipine

Nom chimique : 3-Éthyl-5-méthyl-2-(2-aminoethoxyméthyl)-4-(2-chlorophényl)-1,4-dihydro-6-méthyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzènesulphonate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_6O_3S$ et 567,1 g/mol

Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques : Le bésylate d'amlodipine est une substance cristalline blanche, légèrement soluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur la base desquels l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

14.2 TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Une étude de bioéquivalence randomisée, à deux traitements, à deux périodes, croisée, à dose unique (1 x 10 mg) des comprimés MAR-AMLODIPINE (Marcan Pharmaceuticals Inc.) et des comprimés NORVASC® (Upjohn Canada ULC) a été menée chez des sujets adultes masculins asiatiques en bonne santé et à jeun. Un résumé des données des 26 sujets qui ont été inclus dans les analyses pharmacocinétiques et statistiques est présenté dans le tableau suivant.

Amlodipine (1 x 10 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	Ratio en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC_{0-72h} (pg.h/ml)	271925,2 282796,8 (25,0)	268671,1 276369,3 (23,3)	101,21	94,2 à 108,8
ASC_I (pg.h/ml)	426332,9 442973,4 (25,1)	427386,7 443897,4 (27,6)	99,75	92,8 à 107,3
C_{max} (pg/ml)	7710,6 8081,8 (30,1)	7805,8 8109,2 (27,6)	98,78	91,4 à 106,7
T_{max}[3] (h)	6,77 (35,1)	6,89 (31,6)		
$T_{½}$[3] (h)	43,55 (19,3)	47,49 (15,5)		

[1] MAR-AMLODIPINE (comprimés d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine)), 10 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.).

[2] NORVASC® (bésylate d'amlodipine) comprimés, 10 mg (Upjohn Canada ULC).

[3] Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est nécessaire pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON

CLINIQUE Toxicologie générale

Tableau 3. Études à dose unique

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAL PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	DÉCOUVERTES
Dose maximale tolérée (unique) :					
4Chien	Voie orale (gavage)	4 8 16	2 M	Dose unique	À tous les niveaux de dose : Vasodilatation et augmentation des taux plasmatiques d'aldostérone. À 4 mg/kg : Tachycardie compensatrice. À 8 mg/kg : Chez 1 chien sur 2, vomissements, sédation, détresse respiratoire et diarrhée 48 heures après la dose ; normal au jour 5. Tachycardie compensatrice. À 16 mg/kg : Moribond avec hyperthermie dans les 24 heures ; tension artérielle basse revenue à la normale après 2 à 6 jours ; augmentation transitoire du rythme cardiaque L'examen histologique a montré une congestion, un œdème et une hémorragie de la paroi auriculaire droite chez les 2 chiens à 16 mg/kg. L'hémorragie dans la paroi auriculaire droite correspond aux lésions auriculaires droites observées dans les études à long terme avec l'amlodipine et d'autres vasodilatateurs (voir toxicité à long terme). Un des 2 chiens ont montré une fibrose du ventricule gauche dans la région sous-endocardique et le muscle papillaire postérieur à chaque dose. La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAL PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	DÉCOUVERTES
Chien (étude japonaise)	Voie orale	3,5 7	1 M 1 F	Dose unique	Mortalité : 1 chien mâle à 7 mg/kg. Diminution du mouvement spontané et de l'évacuation de la conjonctivite palpébrale et de la cavité buccale. À 7 mg/kg : 1 femelle : vomissement ; 1 male : hypothermie ; position allongée. Hématologie / Chimique clinique : Augmentation du nombre de globules blancs et de l'azote uréique sanguin à 10 et 5 mg/kg (mâles). La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.

Tableau 4. Études de toxicité sous-aiguë et chronique :

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAL PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	DÉCOUVERTES
Souris	Voie orale (alimentation)	0 2,5 5 10	10 M 10 F	2 mois	À 10 mg/kg/jour : Les souris sont décédées pendant la 2ème semaine de l'étude À 5 mg/kg/jour (mâles et femelles) et 2,5 mg/kg/jour (mâles) : Augmentation dans la consommation d'eau À 5 mg/kg/jour - Pathologie : Augmentations liées au médicament dans les poids cardiaques et hépatiques.

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAL PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	DÉCOUVERTES
Rat (étude japonaise)	Voie orale (gavage)	0 4 16 32 64	12 M 12 F	1 mois	À 64 mg/kg/jour : Tous les rats sont morts dans les 9 jours. À 32 mg/kg/jour : 12 rats sur 24 sont décédés ; diminution de la consommation alimentaire, inhibition de la croissance, ptose, diminution du mouvement spontané À 16 et 32 mg/kg/jour :
Rat (étude japonaise)	Voie orale (gavage)	0 2 7 21	16 M 16 F	3 mois suivis d'un mois de sevrage	21 mg/kg/jour : La salivation, l'inhibition de la croissance, l'augmentation de l'azote uréique sanguin, l'augmentation du volume urinaire, l'effet sur l'équilibre électrolytique et les surrénales étaient similaires à ceux et celles et l'étude de 6 mois ci-dessous. Aussi, la dilatation post-mortem de l'intestin grêle sans lésions morphologiques. À 7 mg/kg/jour : Changements dans l'excrétion des électrolytes urinaires. Aucun effet lié au médicament à la fin de la période de 1 mois de sevrage du médicament

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAL PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	DÉCOUVERTES
Rat	Voie orale (gavage)	0 2,5 5 10	20 M 20 F	6 mois	<u>À tous les niveaux de dose :</u> Effets rénaux : augmentation du volume urinaire et/ou de l'excrétion de Na/K/Cl, diminution du plasma Na/K et/ou Ca/Cl et augmentation de l'urée ; <u>Post-mortem :</u> Augmentation du poids du cœur. <u>À 10 mg/kg/jour :</u> Effets rénaux : augmentation du poids des reins. <u>Histopathologie :</u> Épaississement de la zone glomérulaire à 5 et 10 mg/kg/jour.

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAL PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	DÉCOUVERTES
Rat (étude japonaise)	Voie orale (gavage)	1,4 7 18	30 M 30 F	12 mois (sacrifice intermédiaire 5/sexe/groupe après 6 mois)	Mortalité : 3 rats (2 mâles et 1 femelle) à 18 mg/kg/jour. À 18 mg/kg/jour : Salivation, inhibition de la croissance ; Effets rénaux : augmentation du volume urinaire avec augmentation de l'excrétion des électrolytes et diminution des électrolytes sériques ; augmentation de l'azote uréique sanguin. À 7 mg/kg/jour : Inhibition de la croissance (mâles) ; effets rénaux : augmentation du volume urinaire et de l'excrétion des électrolytes. Post-mortem : Augmentation du poids des surrénales (à 18/mg/kg), augmentation du poids relatif du cœur (18 et 7 mg/kg), dilatation des intestins grêles sans changement morphologique (18 mg/kg). Histopathologie - Résultat principal : Élargissement de la zone glomérulée des surrénales (18 et 7 mg/kg)

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAL PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	DÉCOUVERTES
Chien	Voie orale (gavage)	0,5 à 4	2 M 2 F	Étude supplémentaire d'augmentation de la dose sur 10 jours (0,5 mg/kg/jour)	À 4 mg/kg : Décès chez tous les chiens (4/4) précédés de 3 chiens par une pression artérielle systolique, une bradycardie, des troubles du rythme cardiaque et une conduction. Les signes cliniques comprenaient une peau pâle, une hypothermie et une prostration. Histopathologie : Un foyer de nécrose myocytaire et une vacuolation sarcoplasmique dans le ventricule gauche, le muscle papillaire et l'oreillette gauche et droite ont été observés. Une congestion et / ou un œdème dans plusieurs organes (c.-à-d. le tractus gastro-intestinal /la paroi de la vésicule biliaire et les tissus environnants ainsi que le tissu conjonctif entourant les deux reins).

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAL PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	DÉCOUVERTES
Chien	Voie orale	0 0,25 0,5 1	3 M 3 F	6 mois	<u>À tous les niveaux de dose :</u> Une augmentation du volume urinaire et de l'excrétion urinaire d'électrolytes (non liée à la dose). Réduction de la tension artérielle et augmentation du rythme cardiaque. <u>À 1 mg/kg/jour - Pathologie :</u> Augmentation des poids cardiaques relatifs chez 4/6 chiens et une lésion inflammatoire de la paroi auriculaire droite ont été observé et ont été considéré étant comme le résultat de changements hémodynamiques excessifs.
Chien	Voie orale	0 0,125 0,25 0,5	4 M 4 F	12 mois	<u>À 0,5 mg/kg/jour :</u> Réduction de la tension artérielle et augmentation du rythme cardiaque ; augmentation du volume urinaire et de l'excrétion urinaire des électrolytes (femelles). <u>À 0,5 mg/kg/jour - Pathologie :</u> Des lésions inflammatoires de la paroi auriculaire droite ont été observées chez 1 sur 8 des chiens, semblables à celles de l'étude de 6 mois ci-dessus, et une hyperplasie gingivale diffuse.

Tableau 5. Études de mutagénicité :

Étude	Organisme d'essai	Dose	Voie	Découvertes majeures
Test d'Ames (modifié), Dosage quantitatif sur plaque (QAP) et Activation métabolique (MA) avec des microsomes hépatiques	Salmonella typhimurium : Souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100	10-0,02 mg/plaque (QAP) 0,2-0,0005 mg/plaque (MA)	In-vitro	Aucune preuve de fréquence de mutation.
Tests cytogénétiques in-vivo	moelle osseuse de souris	Dose unique de 20 mg/kg 10 mg/kg/jour pendant 5 jours	In-vivo p.o. s.c.	Aucune indication de fragmentation chromosomique ou de mutagénicité observée.
Tests cytogénétiques in vitro avec ou sans activation métabolique [enzymes microsomales du foie de rat (S-9)]	lymphocytes humains	Sans activation métabolique : 0,01 à 1000 µg/Ml de milieu de culture Avec activation métabolique : 1,0 à 25 µg/ml de milieu de culture.	In-vitro	Non-activation : Aucun signe de rupture chromosomique induite n'a été observé à des niveaux de 1,0 µg/ml et moins. À des concentrations supérieures à 1,0 µg/ml, le composé a produit une inhibition mitotique. Activation : Aucune activité clastogène induite par le médicament n'a été observée à des concentrations allant jusqu'à 10 µg/ml. Les concentrations plus élevées ont produit une inhibition mitotique.

Dosage quantitatif sur plaque (QAP) de l'urine de souris	Souches de Salmonella typhimurium : TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100.	0, 1, 10 et 20 mg/kg	In-vivo p.o.	Aucune incidence de mutagène excrété.
L 5178Y/TK +/- Test de mutation génétique avec et sans fraction S-9 du foie	cellules de lymphome de souris	1,2 - 38 µg/ml	In-vitro	Aucune preuve d'activité de mutation génétique.

Cancérogénicité :

Il n'y avait aucune preuve d'un effet cancérogène lorsque l'amlodipine a été administré dans l'alimentation des rats à des allant jusqu'à 2,5 mg/kg par jour pendant jusqu'à 24 mois. L'amlodipine a également été administré pendant jusqu'à 24 mois dans l'alimentation des souris à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour et aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée.

Tableau 6. Études de toxicologie pour la reproduction et le développement :

Espèces	Voie	Dose base/mg /kg/jour	Animal par niveau de dose	Durée	Découvertes
Fertilité					
Rat (É.T.) (étude japonaise)	Voie orale (gavage)	0 1,4 7 18	24 M + 24 F	Mâles 71 jours avant et pendant l'accouplement. Femelles 14 jours avant et pendant l'accouplement et jusqu'à 7 jours de gestation.	À 18 mg/kg : Altération de la prise de poids (femelles). Le médicament n'a eu aucun effet sur les taux de copulation ou de grossesse et n'a démontré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité.
Tératologie					

Espèces	Voie	Dose base/mg /kg/jour	Animal par niveau de dose	Durée	Découvertes
Rat (Charles River CD/SD)	Voie orale (gavage)	0 2 5 10	20 F	Jours 6 à 15 après l'insémination. Hystérectomies au jour 20 de la gestation.	Aucun effet n'a été observé.
Rat (É.T.) (étude japonaise)	Voie orale (gavage)	0 3 7 18	34 F	Jours 7 à 17 après l'insémination. 2/3 des femelles ont été sacrifiées au jour 21 de la gestation. La génération F_1 a suivi.	Aucun effet n'a été observé à part chez les femelles. <u>À 18 mg/kg :</u> Réduction de la consommation de nourriture et de la prise de poids.
Lapin (blanc, japonais) Étude japonaise	Voie orale	0 3 7 18	18 ou 19 F	Jour 6 à jour 18 de la gestation.	<u>À 18 et 7 mg/kg :</u> Diminution du poids corporel de la mère (18 mg/kg), diminution de la consommation de nourriture (18 et 7 mg/kg). Aucun signe de fœtotoxicité ou de tératogénicité induite par le médicament.
Péri et post-natal					

Espèces	Voie	Dose base/mg/kg/jour	Animal par niveau de dose	Durée	Découvertes
Rat (É.T.) (étude japonaise)	Voie orale (gavage)	0 1,4 2,8 7,0	25 F	Jour 17 de la gestation au jour 21 après l'accouchement.	Comme dans l'étude combinée Fertilité/Péri-natal ci-dessus, à la dose élevée (7,0 mg/kg/jour), des effets indésirables ont été observés sur la parturition et le nombre de petits viables à la naissance et au jour 4 après l'accouchement.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Les études de reproduction chez des rats et des souris ont montré un retard de la date d'accouchement, un allongement de la durée du travail et une diminution du taux de survie des petits à des posologies environ 8 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour les humains.

Altération de la fertilité

Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des rats traités par voie orale avec du maléate d'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine par kg/jour (8 fois la dose maximale recommandée chez les humains de 10 mg sur une base de mg/m^2, pour un humain de 50 kg).

Dans une autre étude chez des rats, dans laquelle des rats mâles ont été traités avec du bésylate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose humaine sur une base en mg/kg, a révélé une diminution du taux d'hormone folliculostimulante et de testostérone dans le plasma, ainsi qu'une diminution de la densité des spermatozoïdes et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

17 MONOGRAPHIE DES PRODUITS À L'APPUI

[Pr]NORVASC® Comprimés de Bésylate d'Amlodipine, 5 mg et 10 mg, Numéro de contrôle de soumission : 277171, Monographie du Produit, BGP Pharma ULC, 2 août 2023

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENS POUR UNE UTILISATION SANS DANGER ET EFFICACE

PrMAR-AMLODIPINE

Comprimés de Bésylate d'Amlodipine

Veuillez lire ceci attentivement avant de commencer à prendre **MAR-AMLODIPINE** et à chaque renouvellement d'ordonnance. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez avec votre professionnel de soins de santé à propos de votre condition médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de Mar-**AMLODIPINE**.

Dans quels cas MAR-AMLODIPINE est-il utilisé ?

MAR-AMLODIPINE est utilisé chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus pour :

- Traiter la pression artérielle élevée (hypertension), ou
- prendre en charge un type de douleur thoracique appelé angine.

MAR-AMLODIPINE peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments pour traiter ces conditions.

Comment fonctionne MAR-AMLODIPINE ?

MAR-AMLODIPINE appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs calciques ».

MAR-AMLODIPINE détend les vaisseaux sanguins, ce qui permet au sang de circuler plus facilement. Cela aide à abaisser votre pression artérielle.

MAR-AMLODIPINE contrôle les douleurs thoraciques en améliorant l'apport de sang et d'oxygène au cœur. Cela réduit la quantité de travail que votre cœur doit réaliser.

Quels sont les ingrédients de Mar-AMLODIPINE ?

Ingrédients médicinaux : Bésylate d'amlodipine

Ingrédients non médicinaux : Dioxyde de silice colloïdale, phosphate de calcium dibasique anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et glycolate d'amidon sodique.

MAR-AMLODIPINE est disponible dans les formes posologiques suivantes :

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

Ne pas utiliser MAR-AMLODIPINE si :

- Vous êtes allergique à l'amlodipine ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans MAR-AMLODIPINE
- Vous avez déjà eu une réaction allergique à un type similaire de médicament.
- Vous avez une pression artérielle très faible (pression systolique inférieure à 90 mmHg).
- Vous avez reçu un diagnostic de sténose aortique (rétrécissement de la valve cardiaque aortique).
- Vous avez reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque instable après une crise cardiaque.
- Vous présentez un choc, y compris choc cardiogénique.
- Vous allaitez. N'allaitez pas pendant la prise de Mar-AMLODIPINE.

Parlez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser MAR-AMLODIPINE afin d'éviter d'avoir des effets indésirables et d'assurer une utilisation appropriée. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- Avez déjà souffert d'une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins.
- Avez une mauvaise circulation sanguine dans le cerveau.
- Avez des problèmes rénaux ou hépatiques.
- Êtes enceinte, pensez que vous pourriez être enceinte ou prévoyez de devenir enceinte.
- Avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Pression artérielle basse : MAR-AMLODIPINE peut occasionnellement provoquer une pression artérielle faible (hypotension). Votre professionnel de la santé surveillera votre pression artérielle, en particulier si vous avez eu un AVC ou si vous prenez d'autres médicaments pour abaisser votre pression artérielle.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas MAR-AMLODIPINE si vous prenez déjà des médicaments connus comme étant des « inhibiteurs puissants du CYP 3A4 ». Ceux-ci comprennent :

- Clarithromycine et érythromycine (antibiotiques).
- Médicaments « azolés » tels que le kétoconazole et l'itraconazole (médicaments antifongiques)
- Ritonavir (un médicament utilisé pour le traitement du VIH)

La prise de Mar-AMLODIPINE avec l'un de ces médicaments peut provoquer des interactions médicamenteuses graves. Si vous n'êtes pas sûr de prendre l'un de ces médicaments, demandez à votre professionnel de la santé.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec MAR-AMLODIPINE :

- Cyclosporine (utilisée pour contrôler le système immunitaire)
- Diltiazem et bêtabloquants (utilisés pour abaisser la pression artérielle)
- Quinidine, flécaïnide et propafénone (utilisés pour traiter les problèmes de rythme cardiaque)
- Terfénadine (un antihistaminique)
- Warfarine (pour prévenir les caillots sanguins)
- Sildénafil (utilisé pour traiter la dysfonction érectile)
- Médicaments appelés statines tels que la simvastatine ou l'atorvastatine (utilisés pour traiter l'hypercholestérolémie)
- Tacrolimus et sirolimus (médicaments antirejet)
- Temsirolimus et évérolimus (médicaments utilisés dans le traitement du cancer)
- Dantrolène (un relaxant musculaire)
- Antiacides
- Benzodiazépines (un type de sédatif)

- Imipramine (un antidépresseur)
- Théophylline (utilisé pour traiter les problèmes respiratoires)
- Phénobarbital et phénytoïne (utilisés pour traiter les crises convulsives)
- Rifampicine (un antibiotique)
- Millepertuis
- Jus de pamplemousse. Ne pas consommez de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant la prise de Mar-AMLODIPINE.

Comment prendre MAR-AMLODIPINE :

- Prenez MAR-AMLODIPINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Pour vous aider à vous rappeler de prendre votre médicament, essayez de prendre MAR-AMLODIPINE à la même heure chaque jour.
- N'arrêtez PAS de prendre votre médicament sans avoir parler avec votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Pour la pression artérielle élevée et la douleur thoracique, la dose de départ habituelle est de 5 mg une fois par jour. Si nécessaire, votre professionnel de la santé peut augmenter votre dose jusqu'à un maximum de 10 mg une fois par jour.

Utilisation chez les patients présentant une maladie du foie : La dose initiale habituelle est de 2,5 mg une fois par jour. Votre professionnel de la santé peut augmenter votre dose, si nécessaire.

Utilisation chez les enfants (6 à 17 ans) : La dose de départ habituelle est de 2,5 mg à 5 mg une fois par jour.

Surdosage :

Les signes d'un surdosage comprennent :

- Pression artérielle faible prolongée
- Rythme cardiaque très rapide

Si vous pensez que vous avez pris ou une personne dont vous vous occupez a pris une quantité trop importante de Mar-AMLODIPINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en cas d'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis que vous avez oublié votre dernière dose, sautez la dose oubliée et continuez avec la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas les doses.

Quels sont les effets indésirables éventuels lors de l'utilisation de Mar-AMLODIPINE ?

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels que vous pourriez avoir lorsque vous prenez MAR-AMLODIPINE. Si vous présentez un effet indésirable non mentionné ici, contactez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent comprendre :

- Maux de tête
- Fatigue, somnolence extrême, insomnie
- Douleurs abdominales, nausées
- Étourdissements
- Rougissement du visage
- Constipation, diarrhée, indigestion
- Crampes musculaires
- Faiblesse musculaire
- Nervosité
- Essoufflement

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Parlez avec votre professionnel de la**		**Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale**
	Cas graves seulement	**Tous les cas**	
FRÉQUENTS			
Œdème gonflement inhabituel des bras, des mains, des jambes, des pieds et des chevilles, du visage ou des voies respiratoires	✓		
PEU FRÉQUENTS			
Réactions allergiques : Éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer, sifflements, nausées, vomissements			✓
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		✓	
Dysfonction érectile (problèmes pour obtenir ou maintenir une érection)		✓	
Gynécomastie (augmentation des tissus mammaires chez les hommes)		✓	

Hypotension (pression artérielle faible) : Étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements (peuvent se produire lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout).	✓		
Maladie du foie : Jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée et selles pales, douleur abdominale, nausée, vomissement, perte d'appétit		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou douleur dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche, entre les omoplates ou dans la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et rythme cardiaque irrégulier éventuel			✓
Aggravation de l'angine de poitrine (douleur thoracique) : gêne au niveau de l'épaule, du bras, du dos, de la gorge, de la mâchoire ou des dents ; douleur ou pression dans la poitrine		✓	
FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE			
Symptômes extrapyramidaux (problèmes avec les mouvements du corps) : Raideur musculaire, spasmes corporels, tremblements, agitation, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, salivation, difficultés à bouger comme on veut et quand on veut.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Visitez la page Web sur la Déclaration des Effets Indésirables (https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- appelez gratuitement le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver MAR-AMLODIPINE à une température ambiante (entre 15 et 30°C).

Protéger de la lumière. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Si vous voulez plus d'informations au sujet de Mar-AMLODIPINE :

- Parlez avec votre professionnel de la santé
- Trouver la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de soins de santé et qui inclut cette Notice de Renseignements Destinés aux Patients en visitant le site web de Santé Canada : (https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug- products/drug-product-database.html); le site web de Marcan Pharmaceuticals Inc. : www.marcanpharma.com, ou en appelant le 1-855-627-2261.

Cette notice a été préparée par Marcan

Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 09 NOVEMBRE 2023.