



European Medicines Agency

Londres, le 27 avril 2004
EMA/CPMP/0540/04

**COMITÉ DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES (CPMP)
AVIS SUITE À SAISINE FORMÉE SUR LE FONDEMENT DE L'ARTICLE 29**

Talam

Dénomination commune internationale (DCI): **amlodipine**

INFORMATION SUR LE PRODUIT*

Amlodipine est indiquée dans le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine stable.

Le demandeur a introduit une demande de reconnaissance mutuelle de l'amlodipine maléate sur la base de l'autorisation de mise sur le marché délivrée le 21 février 2003 par la Suède. La demande a été transmise à l'Allemagne en sa qualité d'État membre concerné. Le dossier a été soumis, sous forme d'une demande abrégée, dénommée «demande générique», conformément à l'article 10, paragraphe 1, point a), sous iii), de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. La procédure de reconnaissance mutuelle a débuté le 18 juin 2003.

Le 16 septembre 2003, l'Allemagne a saisi l'EMA en vertu de l'article 29 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. La saisine transmise à l'Allemagne concernait principalement le fait que l'incompatibilité entre le lactose, utilisé en tant qu'excipient dans la formulation retenue, et le principe actif, ainsi que les impuretés contenues dans ce dernier induisent la présence d'impuretés évitables dans le produit fini.

La procédure de saisine a débuté le 25 septembre 2003. Le rapporteur et le co-rapporteur désignés étaient MM. J.L. Robert et F. Lekkerkerker, respectivement. Des explications écrites ont été fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché le 14 octobre 2003.

Au cours de sa réunion de janvier 2004, le CPMP, à la lumière de l'ensemble des données et de la discussion scientifique tenue en son sein, a été d'avis que, malgré les inquiétudes quant à la qualité induites par le développement du médicament et la présence d'impuretés évitables, aucune inquiétude quant à la sécurité ne semblait dériver du profil d'impureté de ce médicament, sur la base des études toxicologiques fournies par la société. Le rapport bénéfice/risque pour le médicament est toujours favorable et reste non modifié à la fin de la procédure d'arbitrage. Un avis positif a été adopté le 20 janvier 2004. Au moment de l'émission de l'avis du CPMP, il subsistait une inquiétude mineure sur la qualité, sans impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament. Aussi le CPMP a-t-il recommandé que celle-ci soit traitée comme des conditions et qu'elle ne constitue pas un obstacle à un avis positif. Étant donné que le RCP n'a pas été contesté, et qu'aucun changement n'a été proposé suite à la procédure d'arbitrage, le dernier résumé des caractéristiques du produit de l'État membre de référence demeure inchangé.

La liste des dénominations concernées est fournie en annexe I. Les conclusions scientifiques sont présentées en annexe II et le résumé des caractéristiques du produit en annexe III.

L'avis définitif est devenu décision de la Commission européenne en date du 27 avril 2004.

* **Remarques:** Les informations fournies dans le présent document et ses annexes reflètent seulement l'avis du CPMP en date du 20 janvier 2004. Les autorités compétentes des États membres continueront à procéder à un réexamen régulier du produit.

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, FORME PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES DES
MÉDICAMENTS, LA VOIE D' ADMINISTRATION, LE DEMANDEUR ET LE TITULAIRE
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt France		Talam	5 mg	Comprimé	Voie orale
Suède	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt France		Talam	10 mg	Comprimé	Voie orale
Allemagne		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt France	Talam	5 mg	Comprimé	Voie orale
Allemagne		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt France	Talam	10 mg	Comprimé	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES PRÉSENTÉES PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES COMPRIMÉS DE MALÉATE D'AMLODIPINE (voir annexe I)

Le demandeur a soumis une demande de reconnaissance mutuelle du maléate d'amlodipine sur la base de l'autorisation de mise sur le marché accordée par la Suède. La demande a été soumise à l'Allemagne en tant qu'État membre concerné. Le dossier a été soumis sous forme de demande abrégée selon l'article 10.1(a) (iii) de la directive 2001/83/CE, dans sa forme modifiée, dite « demande générique ».

Le 16 septembre 2003, l'Allemagne a saisi l'EMA en vertu de l'article 29 de la directive 2001/83/CE, dans sa forme modifiée. Dans son avis, le BfArM a estimé que l'autorisation de ces médicaments pouvait présenter un risque pour la santé publique, l'incompatibilité entre le lactose utilisé comme excipient dans la formulation choisie et la substance active, ainsi que la présence d'impuretés dans la substance active elle-même pouvant générer des impuretés évitables dans le produit fini. Les deux impuretés prévisibles sont désignées sous les noms suivants :

1. amlodipine - produit d'addition acide maléique / produit d'addition de type Michael;
2. amlodipine - produit d'addition lactose / produit Maillard.

Sur la base de la saisine soumise par l'Allemagne, les questions à prendre en considération peuvent être résumées comme suit :

1. Justification du positionnement en tant qu'essentiellement similaire

Bien que ce produit contienne un sel différent de celui de la référence, il n'a pas été identifié, sur le plan préclinique, de modification du profil de sécurité du produit fini par rapport au produit de référence, pouvant potentiellement émaner de l'utilisation d'un sel différent ou d'impuretés / produits de dégradation. On peut donc considérer que le produit présente la même composition qualitative et quantitative, en termes de principe actif, que la référence, la même forme pharmaceutique que la référence et qu'il est également bioéquivalent à la référence ; à la lumière des connaissances scientifiques, le produit ne diffère pas de façon significative de la référence en termes d'efficacité et de sécurité. Par conséquent, il est démontré que ce produit est un essentiellement similaire.

2. Adéquation du médicament

La qualité d'un médicament commence dès les études de développement pharmaceutique ; l'un des rôles de la phase de développement pharmaceutique est d'identifier les paramètres pouvant influencer sur la qualité (pureté) du produit. Une phase de développement pharmaceutique adéquate et la réalisation d'études de compatibilité entre la substance active et les excipients auraient identifié de façon très précoce la présence des deux impuretés prévisibles ; des mesures auraient pu alors être prises pour les éliminer.

Le développement et la qualité finale de ces produits n'ont pas été optimisés de façon normale et ne sont pas très performants. En revanche, la société a indiqué le niveau des deux impuretés prévisibles dans le produit fini ; de même, la marge d'innocuité indiquée a été qualifiée par la présentation de données toxicologiques supplémentaires en conformité avec la directive ICH NfG sur les impuretés dans les nouveaux médicaments.

3. Justification de la substance médicamenteuse et du lactose

La justification selon laquelle le lactose était le seul agent de remplissage pouvant être utilisé pour cette formulation / procédé de fabrication est discutable et l'utilisation du sel de maléate pour des motifs liés au brevet n'est pas une justification suffisante. La formulation choisie en association avec ce procédé de fabrication n'est ni optimale, ni très évoluée et aurait pu être améliorée afin d'éviter la présence des deux impuretés prévisibles.

4. Justification de l'utilisation à long terme du médicament

La société a qualifié les deux impuretés prévisibles conformément à la directive ICH Q3B, qui suit les dispositions réglementaires en vigueur pour les médicaments destinés à une utilisation à long terme.

Les études de toxicité n'ont révélé aucun effet néfaste des impuretés et les limites proposées dans la spécification de durée de conservation du produit fini sont considérées comme acceptables.

En conclusion :

Bien que le développement du produit et la présence d'impuretés évitables aient soulevé d'importantes questions sur la qualité, le profil d'impureté de ces produits, établi à partir des études de toxicologie fournies par la société, ne semble poser aucun problème de sécurité. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque du produit demeure favorable et reste inchangé au terme de cette procédure d'arbitrage.

Étant donné que les objections et les questions ne concernaient que des problèmes de qualité pharmaceutique n'ayant aucun impact sur le RCP, il n'a pas semblé nécessaire d'amender le dernier RCP proposé le 90^{ème} jour de la procédure de reconnaissance mutuelle. Ce RCP du « jour 90 » a donc été adopté comme annexe III de l'avis du CPMP.

Le CPMP ayant pris connaissance des éléments suivants :

- Le rapport d'évaluation de la MRP (procédure de reconnaissance mutuelle) de l'État membre de référence (RMS)
- Les questions de l'arbitrage
- Les réponses écrites fournies
- Le rapport d'évaluation du rapporteur/co-rapporteur relatif à ces réponses
- Les commentaires des membres du CPMP
- Le rapport CPMP/CMV/QWP (groupe de travail sur la qualité)

a conclu que les objections soulevées par l'Allemagne ont été résolues par les réponses écrites fournies pendant la présente procédure d'arbitrage et ne devraient pas empêcher l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre concerné (CMS).

Au moment de l'avis du CPMP, il reste un problème de qualité qui n'a pas d'impact sur l'équilibre bénéfice/risque du produit. Par conséquent, le CPMP recommande que ce problème donne lieu à des conditions et ne fasse pas obstacle à un avis positif.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui ayant été annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 29 Concernant maléate d'amlodipine et marques apparentées.

Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la de la Commission, ce RCP sera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Talam 5 mg comprimés
Talam 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Talam 5 mg comprimés : chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de maléate d'amlodipine).
Talam 10 mg comprimés : chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de maléate d'amlodipine).
Pour les excipients, cfr. section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés de Talam 5 mg sont blancs, ronds et biconvexes, d'un diamètre d'environ 9 mm et d'une épaisseur d'environ 4,4 mm.

Les comprimés de Talam 10 mg sont blancs, ronds et biconvexes, rainurés sur les deux faces, d'un diamètre d'environ 9 mm et d'une épaisseur d'environ 4,4 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.
Angor stable.

4.2 Posologie et mode d'administration

Administration orale. Les comprimés doivent être pris avec un verre de liquide avant ou entre les repas.

Hypertension et angine de poitrine: le traitement doit être individualisé. La dose initiale et la dose d'entretien habituelle sont de 5 mg une fois par jour. Si l'effet thérapeutique attendu n'est pas atteint dans les 2 à 4 semaines, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg par jour, en prise unique. Si une réponse clinique satisfaisante n'a pas été obtenue dans les 4 semaines, il faut envisager un traitement supplémentaire ou un autre traitement. Il peut être nécessaire de modifier la dose administrée en cas d'administration concomitante d'autres agents antihypertenseurs.

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, cependant, l'augmentation de la dose doit être faite de manière prudente.

Patients pédiatriques

Talam comprimés ne doivent pas être administrés à des enfants, l'expérience clinique étant insuffisante.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il faut administrer une dose réduite. Voir section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et section 5.2 Propriétés pharmacocinétiques.

Insuffisance rénale

Une dose normale est recommandée.

4.3 Contre-indications

Talam comprimés sont contre-indiqués :

- chez les patients avec hypersensibilité connue à l'amlodipine, à d'autres dihydropyridines ou à un des excipients.
- en cas d'hypotension sévère
- en cas de choc
- en cas d'insuffisance cardiaque suite à un infarctus aigu du myocarde (durant les 28 premiers jours)
- en cas d'obstruction du tractus d'éjection du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique de haut degré)
- en cas d'angor instable

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Insuffisance cardiaque non traitée.

Faible réserve cardiaque.

Ne doit pas être administrés à des enfants, l'expérience clinique étant insuffisante.

Insuffisance hépatique (voir section 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

L'amlodipine doit être utilisée avec prudence chez les patients dialysés présentant une insuffisance rénale sévère car l'expérience est limitée.

Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne devront pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'amlodipine peut potentialiser l'effet d'autres substances antihypertensives comme les agents bloquants les récepteurs beta-adrénergiques, les IECA, les alpha-1 bloquants et les diurétiques. Chez les patients avec risque accru (par exemple après infarctus du myocarde), la combinaison d'un agent bloquant les canaux calciques et d'un agent bloquant les récepteurs beta-adrénergiques peut mener à une insuffisance cardiaque, à de l'hypotension et à (nouvel) infarctus du myocarde.

Une étude réalisée chez des patients âgés a montré que le diltiazem inhibe le métabolisme de l'amlodipine, probablement par le biais de la CYP3A4, puisque la concentration plasmatique augmente d'environ 50% et que l'effet de l'amlodipine est augmenté. On ne peut exclure que des inhibiteurs plus puissants de la CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) augmentent la concentration plasmatique d'amlodipine plus que ne le fait le diltiazem. La prudence s'impose lors d'administration concomitante d'amlodipine et d'inhibiteurs de la CYP3.

On ne dispose pas d'informations concernant l'effet des inducteurs de la CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, le millepertuis) sur l'amlodipine. Une administration concomitante peut se traduire par une concentration plasmatique réduite d'amlodipine. La prudence s'impose lors d'administration concomitante d'amlodipine et d'inducteurs de la CYP3.

L'administration concomitante de 240 ml de jus de pamplemousse avec 10 mg d'amlodipine ne montre pas d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétique du médicament.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données adaptées sur l'utilisation de l'amlodipine chez la femme enceinte. Les études réalisées sur les animaux ont montré une toxicité sur la reproduction à hautes doses (voir 5.3). Le

risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. L'amlodipine ne devrait dès lors pas être utilisé durant la grossesse sauf si l'intérêt thérapeutique dépasse nettement le risque potentiel du traitement.

On ne sait pas si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. Des antagonistes calciques similaires de type dihydropyridine sont excrétés dans le lait maternel. On n'a pas d'expérience du risque que cela peut constituer pour le nourrisson; dès lors, par mesure de précaution, on ne devrait pas allaiter pendant le traitement.

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

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire des véhicules et utiliser des machines n'a été menée. Chez les patients souffrant de vertiges, maux de tête, fatigue ou nausées, l'aptitude à réagir peut être affectée.

4.8 Effets indésirables

très fréquents	>1/10
fréquents	>1/100 et < 1/10
peu fréquents	>1/1000 et < 1/100
rares	>1/10 000 et <1/1000
très rares	<1/10 000 , cas isolés inclus

Troubles du système sanguin et lymphatique :

peu fréquents : leucocytopénie, thrombocytopénie.

Troubles endocriniens :

peu fréquents : gynécomastie

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

très rares :hyperglycémie

Troubles du système nerveux :

fréquents : maux de tête (spécialement au commencement du traitement), fatigue, vertiges, asthénie.

Peu fréquents : malaise, neuropathie périphérique, bouche sèche, paresthésie, transpiration accrue.

Très rares : tremor

Troubles de la vue :

Peu fréquents : troubles visuels

Troubles psychiatriques :

Peu fréquents : trouble du sommeil, irritabilité, dépression.

Rares : confusion, changements d'humeur incluant l'anxiété

Troubles cardiaques :

Fréquents : palpitations

Peu fréquents : syncope, tachycardie, douleur thoracique.

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

Des cas isolés d'infarctus du myocarde et d'arrhythmies (incluant extrasystole, tachycardie et arrhythmies atriales) ainsi que des douleurs thoraciques ont été rapportées chez les patients avec maladie coronarienne artérielle. Cependant un lien avec l'amlodipine n'a pas été établi.

Troubles vasculaires :

Peu fréquents : hypotension, vasculite

Troubles respiratoires, thoraciques et médiasténaux :

Fréquents : dyspnée

Peu fréquents : toux

Troubles gastro intestinaux :

Fréquents : nausée, dyspnée, douleur abdominale

Pue fréquents : vomissements, diarrhée, constipation, hyperplasie gingivale

Très rares : gastrite

Système hépato-biliaire :

Peu fréquents : pancréatite

Rares : enzymes hépatiques élevés, jaunisse, hépatite

Peau et tissus sous-cutanés :

Très fréquents : gonflement des chevilles

Fréquents : flush facial avec sensation de chaleur, spécialement au début du traitement

Peu fréquents : exanthème, prurit, urticaire, alopecie

Très rares : angioedème

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

Troubles musculo-squelettiques, des tissus connectifs et des os

Fréquents : crampes musculaires

Peu fréquents : douleur dorsale, myalgie et arthralgie

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquents : augmentation de la fréquence de miction

Troubles du système reproducteur et des seins

Peu fréquents : impuissance

Troubles généraux et conditions d'administration

Peu fréquents : prise ou perte de poids

4.9 Surdosage

L'expérience du surdosage avec l'amlodipine est limitée. On peut s'attendre à ce que des doses excessives d'amlodipine induisent une vasodilatation périphérique avec hypotension marquée. Une assistance circulatoire peut s'avérer nécessaire. Il convient de surveiller attentivement l'activité cardiaque et respiratoire. En cas d'hypotension liée à un choc cardiogénique et à une vasodilatation artérielle, du glubionate de calcium intraveineux peut être utile. Etant donné que l'amlodipine est fortement liée aux protéines plasmatiques, on ne s'attend pas à ce que la dialyse soit utile.

Un lavage gastrique ou une administration de charbon actif peut être efficace dans certains cas.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique: dérivés de la dihydropyridine; code ATC: C08C-A01

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La substance active présente dans Talam comprimés, l'amlodipine, un dérivé dihydropyridinique, est une substance chirale composée d'un racémate. L'amlodipine est un antagoniste calcique qui inhibe l'entrée transmembranaire des ions Ca par les canaux de type L dépendants du potentiel dans le cœur et le muscle lisse. L'amlodipine agit sur l'hypertension en exerçant un effet relaxant direct sur le muscle lisse artériel. Des études animales ont démontré que l'amlodipine est relativement sélective vis-à-vis des vaisseaux, avec significativement moins d'effet sur le muscle cardiaque que sur le muscle

lisse vasculaire. L'amlodipine n'altère pas la conduction AV et n'a pas d'effet inotrope négatif. L'amlodipine réduit la résistance vasculaire rénale et augmente le débit plasmatique rénal. L'amlodipine peut être administrée à des patients présentant une insuffisance cardiaque compensée concomitante. Des études contrôlées des effets hémodynamiques et de la tolérance à l'effort réalisées chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque de classe II-IV ont démontré que l'amlodipine n'induit pas de détérioration clinique en ce qui concerne la tolérance à l'effort, la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la symptomatologie clinique.

Pendant un traitement par amlodipine, on n'a pas observé d'effets métaboliques, par exemple sur les lipides plasmatiques ou le métabolisme du glucose.

Effet antihypertenseur: dans l'hypertension, l'effet de l'amlodipine se manifeste par un effet relaxant direct sur le muscle lisse artériel. Une administration unique journalière induit une diminution de la pression artérielle pendant 24 heures. L'effet antihypertenseur suit les variations diurnes normales de la pression artérielle, avec de très petites modifications sur la période de 24 heures. Il faut au moins 4 semaines de traitement pour produire un effet maximum. L'amlodipine est efficace en position couchée, assise et debout, ainsi que pendant l'effort.

Comme l'effet pharmacologique de l'amlodipine s'installe lentement, le produit n'induit pas d'hypotension aiguë ni de tachycardie réflexe. Le traitement par amlodipine inverse l'hypertrophie ventriculaire gauche. Les effets hémodynamiques de l'amlodipine restent inchangés pendant un traitement prolongé. On ne dispose pas d'études à long terme concernant la mortalité ou la morbidité.

Talam comprimés peuvent être utilisés en combinaison avec des bêta-bloquants, des salidiurétiques, ou des IEC, ou en monothérapie.

Effets antiangoreux: l'amlodipine dilate les artéioles périphériques, réduisant la résistance périphérique totale (postcharge). Comme la fréquence cardiaque n'est pas influencée, la réduction de la charge cardiaque se traduit par une diminution des besoins en oxygène et de la consommation d'énergie du myocarde.

L'amlodipine dilate probablement les vaisseaux coronaires, à la fois dans les zones ischémiques et dans les zones normalement oxygénées. Cette dilatation augmente les apports en oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme coronarien (angor de Prinzmetal ou variante).

Chez les patients atteints d'angor stable, l'amlodipine, administrée une fois par jour, augmente la tolérance totale à l'effort, le délai jusqu'à la crise angineuse et le délai jusqu'à l'apparition d'une dépression de 1 mm du segment ST. En outre, la fréquence des crises angineuses et l'utilisation de nitroglycérine sont réduites.

La durée de l'efficacité dans l'angine de poitrine est d'au moins 24 heures.

Dans l'angine de poitrine, Talam comprimés peut être utilisé en combinaison avec des bêta-bloquants, des nitrates, ou en monothérapie.

Une étude placebo contrôlée (PRAISE) désignée pour évaluer les patients insuffisants cardiaques (chez des patients NYHA Classe III-IV) recevant de la digoxine, des diurétiques, et des IECA a montré que l'amlodipine ne provoquait pas d'augmentation du risque de mortalité ou un risque combiné de mortalité et morbidité en cas d'insuffisance cardiaque.

Dans l'étude de suivi (PRAISE 2), il a été démontré que l'amlodipine n'avait pas d'effet sur la mortalité totale et cardiovasculaire des patients insuffisants cardiaques de classe III-IV sans origine ischémique.

Dans cette étude, le traitement avec amlodipine était associé à une augmentation des oedèmes pulmonaires, bien que ceci n'a pas pu être mis en relation avec une augmentation des symptômes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

La biodisponibilité varie entre 64 et 80%. Elle n'est pas influencée par la prise concomitante d'aliments. Avec les doses recommandées, les pics plasmatiques sont atteints dans les 6 à 12 heures. Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (98%).

Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination varie entre 35 et 50 heures et une concentration à l'état d'équilibre est atteinte après 7 à 8 jours. On n'observe que des variations mineures entre les valeurs maximales et minimales des concentrations plasmatiques. La clairance plasmatique est de 7 ml/min/kg. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée dans le foie, exclusivement en métabolites inactifs, dont 60% sont éliminés dans l'urine. Environ 10% de la molécule mère sont éliminés dans l'urine sous forme non métabolisée.

Patients avec insuffisance hépatique:

La demi-vie de l'amlodipine est allongée chez les patients dont la fonction hépatique est altérée. Voir section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi.

Patients atteints d'insuffisance rénale et patients âgés:

Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. On ne s'attend pas à ce que l'amlodipine soit dialysable, compte tenu de son degré élevé de liaison aux protéines plasmatiques. Les patients âgés peuvent recevoir la dose normale, même si la clairance de l'amlodipine est légèrement plus faible chez eux. Comme on s'y attendait, la demi-vie et l'AUC des patients atteints d'insuffisance cardiaque étaient augmentées dans le groupe d'âge étudié.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études toxicologiques chez l'animal ne révèlent aucun risque spécial pour l'homme en ce qui concerne la pharmacologie de la sécurité, la génotoxicité, la carcinogénicité et les études avec administrations répétées. Des effets préjudiciables ont été observés dans les études animales consacrées à la toxicologie de la reproduction. Des effets chez les rats (allongement de la durée de la gestation et travail difficile) n'ont révélé aucun signe d'effet tératogène direct, mais indiquent des conséquences secondaires des effets pharmacodynamiques. On ne connaît pas la signification de ces effets pour l'être humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
povidone
cellulose microcristalline
crospovidone
stéaryl fumarate de sodium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés à 5 mg: emballages sous plaquette thermoformée, aluminium/aluminium 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300 comprimés, 50 x 1 comprimé (dose unitaire), 100 x 1 comprimé (dose unitaire).

Comprimés à 10 mg: emballages sous plaquette thermoformée, aluminium/aluminium 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300 comprimés, 50 x 1 comprimé (dose unitaire), 100 x 1 comprimé (dose unitaire).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et l'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires DELBERT
56, quai Alphonse Le Gallo
92100 Boulogne Billancourt
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

5 mg: 18046
10 mg: 18047

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

2003-02-21

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE