

PIMLO Gamme
MENTIONS LEGALES COMPLETES

FORMES PHARMACEUTIQUES ET PRESENTATIONS

PIMLO 5 mg, comprimé, boîte de 14, boîte de 28 et boîte de 56
PIMLO 10 mg, comprimé, boîte de 14, boîte de 28 et boîte de 56

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PIMLO 5 mg, comprimé

Amlodipine..... 5 mg
(Sous forme d'amlodipine bésilate)
Excipients q.s.p..... 1 comprimé

PIMLO 10 mg, comprimé

Amlodipine..... 10 mg
(Sous forme d'amlodipine bésilate)
Excipients q.s.p..... 1 comprimé

CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Inhibiteur calcique sélectif à principalement effet vasculaire, code ATC : C08 CA01.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Hypertension.
Angor chronique stable.
Angor vasospastique (syndrome de Prinzmetal).

CONTRE-INDICATIONS

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

- Une hypersensibilité aux dérivés de la dihydropyridine, à l'amlodipine ou à l'un des excipients de ce médicament.
- Une hypotension sévère.
- Un choc (y compris choc cardiogénique).
- Une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de degré élevé).
- Une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

MISES EN GARDE ET PRECAUTION D'EMPLOI

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

Patients atteints d'insuffisance cardiaque

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude à long terme contrôlée versus placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo. Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent l'amlodipine devra être initiée à la dose efficace la plus faible et avec précaution, aussi bien durant l'initiation du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Une augmentation posologique lente et une surveillance attentive peuvent être nécessaires chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

Patients âgés

Chez les sujets âgés, une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution.

PIMLO Gamme
MENTIONS LEGALES COMPLETES

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Effets des autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine entraînant un risque accru d'hypotension.

La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

Inducteurs du CYP3A4

Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).

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, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Dantrolène (perfusion)

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

Tacrolimus

Il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant.

Inhibiteurs de la cible mécanique de la rapamycine (mTOR)

Les inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur du CYP3A. En utilisation concomitante avec l'amlodipine, les inhibiteurs de mTOR peuvent avoir une augmentation de leur activité.

Ciclosporine

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0% à 40% en moyenne). Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.

Simvastatine

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

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

PIMLO Gamme
MENTIONS LEGALES COMPLETES

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.

Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées.

L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

Allaitement

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

Fertilité

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

POSOLOGIE, MODE D'ADMINISTRATION, FREQUENCE D'ADMINISTRATION ET DUREE DE TRAITEMENT

Posologie

Adultes

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

Chez les patients hypertendus, l'amlodipine a été utilisé en association avec un diurétique thiazidique, un alphabloquant, un bêtabloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans l'angor, PIMLO peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres anti-angineux chez les patients présentant un angor réfractaire aux dérivés nitrés et/ou à des doses adéquates de bêtabloquants.

Aucun ajustement posologique de PIMLO n'est nécessaire lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Populations particulières

Patients âgés

PIMLO utilisé à des doses similaires montre une bonne tolérance équivalente chez les patients âgés et les patients plus jeunes. Des schémas posologiques normaux sont recommandés chez les sujets âgés, mais une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les recommandations de posologie n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée donc la dose doit être choisie avec précaution et doit démarrer à la dose efficace la plus faible. Les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine n'ont pas été étudiées en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlodipine doit être débutée à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

Enfants et adolescents hypertendus de 6 ans à 17 ans

La posologie antihypertensive orale recommandée chez les enfants âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg une fois par jour comme dose initiale, qui peut être augmentée jusqu'à 5 mg une fois par jour si la pression artérielle souhaitée n'est pas atteinte après quatre semaines. Des posologies supérieures à 5 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

Une posologie d'amlodipine de 2,5 mg n'est pas possible avec ce médicament.

Enfants de moins de 6 ans

Il n'existe pas de donnée disponible.

Mode d'administration

Comprimé pour administration orale.

PIMLO Gamme
MENTIONS LEGALES COMPLETES

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

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

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cours de traitement sont des somnolences, des sensations vertigineuses, des céphalées, des palpitations, des bouffées vasomotrices, des douleurs abdominales, des nausées, des œdèmes des chevilles, des œdèmes et de la fatigue.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par l'amlodipine selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucocytopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression, changement de l'humeur (y compris anxiété), insomnie
	Rare	Confusion
Affections du système nerveux	Fréquent	Somnolence, sensation vertigineuse, céphalée (en particulier au début du traitement)
	Peu fréquent	Tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
	Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
Affections oculaires	Fréquent	Trouble visuel (y compris, diplopie)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphène
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
	Très rare	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffée vasomotrice
	Peu fréquent	Hypotension
	Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
	Peu fréquent	Toux, rhinite
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, nausée, dyspepsie, troubles du transit (y compris diarrhée et constipation)
	Peu fréquent	Vomissement, sécheresse buccale

PIMLO Gamme
MENTIONS LEGALES COMPLETES

	Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	Très rare	Hépatite, ictère, élévation de l'enzyme hépatique*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Alopécie, purpura, changement de coloration cutanée, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire
	Très rare	Angio-œdème, érythème polymorphe, dermite exfoliante, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
	Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Œdème des chevilles, crampes musculaires
	Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Trouble de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème
	Fréquent	Fatigue, asthénie
	Peu fréquent	Douleur thoracique, douleur, malaise
Investigations	Peu fréquent	Augmentation du poids, diminution du poids

* Évoquant généralement une choléstase.

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Vous pouvez déclarer les effets indésirables directement ou via le centre national de pharmacovigilance. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

SURDOSAGE

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

Symptômes

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

Traitement

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

Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à la condition qu'il n'existe aucune contre-indication à son emploi. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être bénéfique pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques. Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a montré une réduction des taux d'absorption de l'amlodipine.

PIMLO Gamme
MENTIONS LEGALES COMPLETES

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

CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

CONDITIONS DE DELIVRANCE

Liste I

DATE DE REALISATION

Décembre 2018

Pour toute autre information, s'adresser aux laboratoires Pharma 5 :

Siège : 21, Rue des Asphodèles – Casablanca - Maroc

Site de fabrication : Zone industrielle, Ouled Saleh - Bouskoura – Maroc

Pharmacien Responsable :

Dr Yasmine Lahlou Filali