

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Amlopres-5

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each uncoated tablet contains:  
Amlodipine Besilate USP equivalent to  
Amlodipine .....5mg

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablets for oral administration.

Description:

White circular flat bevelled uncoated tablets with AP embossed on one side & a central breakline on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Hypertension  
Chronic stable angina pectoris  
Vasospastic (Pitznmetz's) angina

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

For both hypertension and angina the usual initial dose is 5 mg amlodipine once daily which may be increased to a maximum dose of 10 mg depending on the individual patient's response.  
In hypertensive patients, amlodipine has been used in combination with a thiazide diuretic, alpha blocker, beta blocker, or an angiotensin converting enzyme inhibitor. For angina, amlodipine may be used as monotherapy or in combination with other antianginal medicinal products in patients with angina that is refractory to nitrates and/or to adequate doses of beta blockers.

No dose adjustment of amlodipine is required upon concomitant administration of thiazide diuretics, beta blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Special populations

Elderly patients

Amlodipine used at similar doses in elderly or younger patients is equally well tolerated. Normal dosage regimens are recommended in the elderly, but increase of the dosage should take place with care (see sections 4.4 and 5.2).

Patients with hepatic impairment

Dosage recommendations have not been established in patients with mild to moderate hepatic impairment; therefore dose selection should be cautious and should start at the lower end of the dosing range (see sections 4.4 and 5.2). The pharmacokinetics of amlodipine have not been studied in severe hepatic impairment. Amlodipine should be initiated at the lowest dose and titrated slowly in patients with severe hepatic impairment.

Patients with renal impairment

Changes in amlodipine plasma concentrations are not correlated with degree of renal impairment, therefore the normal dosage is recommended. Amlodipine is not dialysable.

Paediatric population

Children and adolescents with hypertension from 6 years to 17 years of age.

The recommended antihypertensive oral dose in paediatric patients ages 6-17 years is 2.5 mg once daily as a starting dose, up-titrated to 5 mg once daily if blood pressure goal is not achieved after 4 weeks. Doses in excess of 5 mg daily have not been studied in paediatric patients (see sections 5.1 and 5.2).

Children under 6 years old

No data are available.

Method of administration

Tablet for oral administration.

4.3 Contraindications

Amlodipine is contraindicated in patients with:

hypersensitivity to dihydropyridine derivatives, amlodipine or to any of the excipients listed in section 6.1.  
severe hypotension,  
shock (including cardiogenic shock),  
obstruction of the outflow tract of the left ventricle (e.g., high grade aortic stenosis),  
haemodynamically unstable heart failure after acute myocardial infarction.

4.4 Special warnings and precautions for use

The safety and efficacy of amlodipine in hypertensive crisis has not been established.

Patients with cardiac failure

Patients with heart failure should be treated with caution. In a long-term, placebo controlled study in patients with severe heart failure (NYHA class III and IV) the reported incidence of pulmonary oedema was higher in the amlodipine treated group than in the placebo group (see section 5.1). Calcium channel blockers, including amlodipine, should be used with caution in patients with congestive heart failure, as they may increase the risk of future cardiovascular events and mortality.

Patients with hepatic impairment

The half-life of amlodipine is prolonged and AUC values are higher in patients with impaired liver function; dosage recommendations have not been established. Amlodipine should therefore be initiated at the lower end of the dosing range and caution should be used, both on initial treatment and when increasing the dose. Slow dose titration and careful monitoring may be required in patients with severe hepatic impairment.

Elderly patients

In the elderly increase of the dosage should take place with care (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with renal impairment

Amlodipine may be used in such patients at normal doses. Changes in amlodipine plasma concentrations are not correlated with degree of renal impairment. Amlodipine is not dialysable.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on amlodipine

CYP3A4 inhibitors

Concomitant use of amlodipine with strong or moderate CYP3A4 inhibitors (protease inhibitors, azole antifungals, macrolides like erythromycin or clarithromycin, verapamil or diltiazem) may give rise to significant increase in amlodipine exposure resulting in an increased risk of hypotension. The clinical translation of these PK variations may be more pronounced in the elderly. Clinical monitoring and dose adjustment may thus be required.

CYP3A4 inducers

There is no data available regarding the effect of CYP3A4 inducers on amlodipine. The concomitant use of CYP3A4 inducers (e.g., rifampicin, hypericum perforatum) may give a lower plasma concentration of amlodipine. Amlodipine should be used with caution together with CYP3A4 inducers. Administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended as bioavailability may be increased in some patients resulting in increased blood pressure lowering effects.

Dantrolene (infusion)

In animals, lethal ventricular fibrillation and cardiovascular collapse are observed in association with hyperkalemia after administration of verapamil and intravenous dantrolene. Due to risk of hyperkalemia, it is recommended that the co-administration of calcium channel blockers such as amlodipine be avoided in patients susceptible to malignant hyperthermia and in the management of malignant hyperthermia.

Effects of amlodipine on other medicinal products

The blood pressure lowering effects of amlodipine adds to the blood pressure-lowering effects of other medicinal products with antihypertensive properties.

Tacrolimus

There is a risk of increased tacrolimus blood levels when co-administered with amlodipine but the pharmacokinetic mechanism of this interaction is not fully understood. In order to avoid toxicity of tacrolimus, administration of amlodipine in a patient treated with tacrolimus requires monitoring of tacrolimus blood levels and dose adjustment of tacrolimus when appropriate.

Cyclosporine

No drug interaction studies have been conducted with cyclosporine and amlodipine in healthy volunteers or other populations with the exception of renal transplant patients, where variable trough concentration increases (average 0% - 40%) of cyclosporine were observed. Consideration should be given for monitoring cyclosporine levels in renal transplant patients on amlodipine, and cyclosporine dose reductions should be made as necessary.

Simvastatin

Co-administration of multiple doses of 10 mg of amlodipine with 80 mg simvastatin resulted in a 77% increase in exposure to simvastatin compared to simvastatin alone. Limit the dose of simvastatin in patients on amlodipine to 20 mg daily.

In clinical interaction studies, amlodipine did not affect the pharmacokinetics of atorvastatin, digoxin or warfarin.

4.6 Fertility, pregnancy and Lactation

Pregnancy

The safety of amlodipine in human pregnancy has not been established.

In animal studies, reproductive toxicity was observed at high doses (see section 5.3).

Use in pregnancy is only recommended when there is no safer alternative and when the disease itself carries greater risk for the mother and foetus.

Lactation

It is not known whether amlodipine is excreted in breast milk. A decision on whether to continue/ discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with amlodipine should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of amlodipine therapy to the mother.

Fertility

Reversible biochemical changes in the head of spermatozoa have been reported in some patients treated by calcium channel blockers. Clinical data are insufficient regarding the potential effect of amlodipine on fertility. In one rat study, adverse effects were found on male fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Amlodipine can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. If patients taking amlodipine suffer from dizziness, headache, fatigue or nausea the ability to react may be impaired. Caution is recommended especially at the start of treatment.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions during treatment are somnolence, dizziness, headache, palpitations, flushing, abdominal pain, nausea, ankle swelling, oedema and fatigue.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been observed and reported during treatment with amlodipine with the following frequencies: Very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Frequency	Adverse reactions
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	Very rare	Leukocytopenia, thrombocytopenia
<b>Immune system disorders</b>	Very rare	Allergic reactions
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Very rare	Hyperglycaemia
<b>Psychiatric disorders</b>	Uncommon	Depression, mood changes (including anxiety), insomnia
	Rare	Confusion
<b>Nervous system disorders</b>	Common	Somnolence, dizziness, headache (especially at the beginning of the treatment)
	Uncommon	Tremor, dysgeusia, syncope, hypoaesthesia, paraesthesia
	Very rare	Hypertonia, peripheral neuropathy
<b>Eye disorders</b>	Common	Visual disturbance (including diplopia)
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	Uncommon	Tinnitus
<b>Cardiac disorders</b>	Common	Palpitations
	Uncommon	Arrhythmia (including bradycardia, ventricular tachycardia and atrial fibrillation)
	Very rare	Myocardial infarction
<b>Vascular disorders</b>	Common	Flushing
	Uncommon	Hypotension
	Very rare	Vasculitis
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	Common	Dyspnoea
	Uncommon	Cough, rhinitis
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Common	Abdominal pain, nausea, dyspepsia, altered bowel habits (including diarrhoea and constipation)
	Uncommon	Vomiting, dry mouth
	Very rare	Pancreatitis, gastritis, gingival hyperplasia
<b>Hepatobiliary disorders</b>	Very rare	Hepatitis, jaundice, hepatic enzyme increased*
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	Uncommon	Alopecia, purpura, skin discolouration, hyperhidrosis, pruritus, rash, exanthema, urticaria
	Very rare	Angioedema, erythema multiforme, exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, Quincke oedema, photosensitivity

<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	Common	Ankle swelling, muscle cramps
	Uncommon	Arthralgia, myalgia, back pain
<b>Renal and urinary disorders</b>	Uncommon	Micturition disorder, nocturia, increased urinary frequency
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	Uncommon	Impotence, gynaecomastia
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Very common	Oedema
	Common	Fatigue, asthenia
	Uncommon	Chest pain, pain, malaise
<b>Investigations</b>	Uncommon	Weight increased, weight decreased

\*mostly consistent with cholestasis

Exceptional cases of extrapyramidal syndrome have been reported.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the local reporting system.

4.9 Overdose

In humans experience with intentional overdose is limited.

Symptoms

Available data suggest that gross overdose could result in excessive peripheral vasodilatation and possibly reflex tachycardia. Marked and probably prolonged systemic hypotension up to and including shock with fatal outcome have been reported.

Treatment

Clinically significant hypotension due to amlodipine overdose calls for active cardiovascular support including frequent monitoring of cardiac and respiratory function, elevation of extremities and attention to circulating fluid volume and urine output.

A vasoconstrictor may be helpful in restoring vascular tone and blood pressure, provided that there is no contraindication to its use. Intravenous calcium gluconate may be beneficial in reversing the effects of calcium channel blockade.

Gastric lavage may be worthwhile in some cases. In healthy volunteers the use of charcoal up to 2 hours after administration of amlodipine 10 mg has been shown to reduce the absorption rate of amlodipine.

Since amlodipine is highly protein-bound, dialysis is not likely to be of benefit.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Calcium channel blockers, selective calcium channel blockers with mainly vascular effects. ATC Code: C08CA01.

Amlodipine is a calcium ion influx inhibitor of the dihydropyridine group (slow channel blocker or calcium ion antagonist) and inhibits the transmembrane influx of calcium ions into cardiac and vascular smooth muscle.

The mechanism of the antihypertensive action of amlodipine is due to a direct relaxant effect on vascular smooth muscle. The precise mechanism by which amlodipine relieves angina has not been fully determined but amlodipine reduces total ischaemic burden by the following two actions:

1. Amlodipine dilates peripheral arterioles and thus, reduces the total peripheral resistance (afterload) against which the heart works. Since the heart rate remains stable, this unloading of the heart reduces myocardial energy consumption and oxygen requirements.
2. The mechanism of action of amlodipine also probably involves dilatation of the main coronary arteries and coronary arterioles, both in normal and ischaemic regions. This dilatation increases myocardial oxygen delivery in patients with coronary artery spasm (Prinzmetal's or variant angina). In patients with hypertension, once daily dosing provides clinically significant reductions of blood pressure in both the supine and standing positions throughout the 24 hour interval. Due to the slow onset of action, acute hypotension is not a feature of amlodipine administration.

In patients with angina, once daily administration of amlodipine increases total exercise time, time to angina onset, and time to 1 mm ST segment depression, and decreases both angina attack frequency and glyceryl trinitrate tablet consumption.

Amlodipine has not been associated with any adverse metabolic effects or changes in plasma lipids and is suitable for use in patients with asthma, diabetes, and gout.

Use in patients with coronary artery disease (CAD)

The effectiveness of amlodipine in preventing clinical events in patients with coronary artery disease (CAD) has been evaluated in an independent, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study of 1997 patients. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Of these patients, 663 were treated with amlodipine 5-10 mg. 673 patients were treated with enalapril 10-20 mg, and 655 patients were treated with placebo, in addition to standard care of statins, beta-blockers, diuretics and aspirin, for 2 years. The key efficacy results are presented in Table 1. The results indicate that amlodipine treatment was associated with fewer hospitalizations for angina and revascularization procedures in patients with CAD.

Table 1. Incidence of significant clinical outcomes for CAMELOT						
Outcomes	Cardiovascular event rates, No. (%)			Amlodipine vs. Placebo		
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% CI)	Ratio	P Value
<b>Primary Endpoint</b>						
Adverse cardiovascular events	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)		.003
<b>Individual Components</b>						
Coronary revascularization	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)		.03
Hospitalization for angina	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)		.002
Nonfatal MI	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)		.37
Stroke or TIA	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)		.15
Cardiovascular death	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)		.27
Hospitalization for CHF	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)		.46
Resuscitated cardiac arrest	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA		.04
New-onset peripheral vascular disease	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)		.24

Abbreviations: CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; TIA, transient ischaemic attack.

Use in patients with heart failure

Haemodynamic studies and exercise based controlled clinical trials in NYHA Class III-IV heart failure patients have shown that amlodipine did not lead to clinical deterioration as measured by exercise

tolerance, left ventricular ejection fraction and clinical symptomatology.

A placebo controlled study (PRAISE) designed to evaluate patients in NYHA Class III-IV heart failure receiving digoxin, diuretics and ACE inhibitors has shown that amlodipine did not lead to an increase in risk of mortality or nocturia, increased mortality and morbidity with heart failure.

In a follow-up, long term, placebo controlled study (PRAISE-2) of amlodipine in patients with NYHA II and IV heart failure without clinical symptoms or objective findings suggestive of underlying ischaemic disease, on stable doses of ACE inhibitors, digitalis, and diuretics, amlodipine had no effect on total cardiovascular mortality. In this same population amlodipine was associated with increased reports of pulmonary oedema.

Treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)

A randomized double-blind morbidity-mortality study called the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) was performed to compare newer drug therapies: amlodipine 2.5-10 mg/d (calcium channel blocker) or lisinopril 10-40 mg/d (ACE-inhibitor) as first-line therapies to that of the thiazide-diuretic, chlorthalidone 12.5-25 mg/d in mild to moderate hypertension.

A total of 33,357 hypertensive patients aged 55 or older were randomized and followed for a mean of 4.9 years. The patients had at least one additional CHD risk factor, including: previous myocardial infarction or stroke (> 6 months prior to enrollment) or documentation of other atherosclerotic CVD (overall 51.5%), type 2 diabetes (36.1%), HDL-C < 35 mg/dL (11.6%), left ventricular hypertrophy diagnosed by electrocardiogram or echocardiography (20.9%), current cigarette smoking (21.9%). The primary endpoint was a composite of fatal CHD or non-fatal myocardial infarction. There was no significant difference in the primary endpoint between amlodipine-based therapy and chlorthalidone-based therapy: RR 0.98 95% CI (0.90-1.07) p=0.65. Among secondary endpoints, the incidence of heart failure (component of a composite combined cardiovascular endpoint) was significantly higher in the amlodipine group as compared to the chlorthalidone group (10.2% vs. 7.7%, RR 1.38, 95% CI (1.25-1.52) p<0.001). However, there was no significant difference in all-cause mortality between amlodipine-based therapy and chlorthalidone-based therapy. RR 0.96 95% CI (0.89-1.02) p=0.20.

Use in children (aged 6 years and older)

In a study involving 268 children aged 6-17 years with predominantly secondary hypertension, comparison of a 2.5 mg dose, and 5.0 mg dose of amlodipine with placebo, showed that both doses reduced Systolic Blood Pressure significantly more than placebo. The difference between the two doses was not statistically significant.

The long-term effects of amlodipine on growth, puberty and general development have not been studied. The long-term efficacy of amlodipine on therapy in childhood to reduce cardiovascular morbidity and mortality in adulthood has also not been established.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption, distribution, plasma protein binding:

After oral administration of therapeutic doses, amlodipine is well absorbed with peak blood levels between 6-12 hours post dose. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64 and 80%. The volume of distribution is approximately 21 l/kg. In vitro studies have shown that approximately 97.5% of circulating amlodipine is bound to plasma proteins. The bioavailability of amlodipine is not affected by food intake.

Biotransformation/elimination

The terminal plasma elimination half-life is about 35-50 hours and is consistent with once daily dosing. Amlodipine is extensively metabolised by the liver to inactive metabolites with 10% of the parent compound and 60% of metabolites excreted in the urine.

Hepatic impairment

Very limited clinical data are available regarding amlodipine administration in patients with hepatic impairment. Patients with hepatic insufficiency have decreased clearance of amlodipine resulting in a longer half-life and an increase in AUC of approximately 40-60%.

Elderly population

The time to reach peak plasma concentrations of amlodipine is similar in elderly and younger subjects. Amlodipine clearance tends to be decreased with resulting increases in AUC and elimination half-life in elderly patients. Increases in AUC and elimination half-life in patients with congestive heart failure were as expected for the patient age group studied.

Paediatric population

A population PK study has been conducted in 74 hypertensive children aged from 1 to 17 years (with 34 patients aged 6 to 12 years and 28 patients aged 13 to 17 years) receiving amlodipine between 1.25 and 20 mg given either once or twice daily. In children 6 to 12 years and in adolescents 13-17 years of age the typical oral clearance (CL/F) was 22.5 and 27.4 L/hr respectively in males and 16.4 and 21.3 L/hr respectively in females. Large variability in exposure between individuals was observed. Data reported in children below 6 years is limited.

5.3 Preclinical safety data

Reproductive toxicology

Reproductive studies in rats and mice have shown delayed date of delivery, prolonged duration of labour and decreased pup survival at dosages approximately 50 times greater than the maximum recommended dosage for humans based on mg/kg.

Impairment of fertility

There was no effect on the fertility of rats treated with amlodipine (males for 64 days and females 14 days prior to mating) at doses up to 10 mg/kg/day (8 times\* the maximum recommended human dose of 10 mg on a mg/m<sup>2</sup> basis). In another rat study in which male rats were treated with amlodipine between 1.25 and 20 mg given either once or twice daily, in children 6 to 12 years and in adolescents 13-17 years of age the typical oral clearance (CL/F) was 22.5 and 27.4 L/hr respectively in males and 16.4 and 21.3 L/hr respectively in females. Large variability in exposure between individuals was observed. Data reported in children below 6 years is limited.

Carcinogenesis, mutagenesis

Rats and mice treated with amlodipine in the diet for two years, at concentrations calculated to provide daily dosage levels of 0.5, 1.25, and 2.5 mg/kg/day showed no evidence of carcinogenicity. The highest dose (for mice, similar to, and for rats twice\* the maximum recommended clinical dose of 10 mg on a mg/m<sup>2</sup> basis) was close to the maximum tolerated dose for mice but not for rats. Mutagenicity studies revealed no drug related effects at either the gene or chromosome levels.

\*Based on patient weight of 50 kg

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose  
Dibasic calcium phosphate  
Sodium starch glycolate  
Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

36 Months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original packaging to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Cartons containing blister strips of 1 x 10's tablets each.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

NA

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CiplaQCIL, Kampala, Uganda

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

----

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

----

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

March 2017

Amlopres-5





## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

## Amplopres-5

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé non enrobé contient Bésylate d'Amlopidine USP équivalent à Amlopidine.....5 mg

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pour administration par voie orale.

#### Description :

Des comprimés blancs biseautés et non enrobés, sans revêtement, avec AP gravés d'un côté et une ligne de rupture centrale de l'autre.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension  
Angine de poitrine chronique stable  
L'angine de Vasospastic (Prinzmetal)

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### Adultes

Pour l'hypertension et l'angine, la dose initiale habituelle est de 5 mg d'amlopidine une fois par jour, ce qui peut être augmenté jusqu'à une dose maximale de 10 mg en fonction de la réponse du patient individuel.

Chez les patients hypertendus, l'amlopidine **a été utilisé en association avec un diurétique** thiazide, un alpha-bloquant, un bêta-bloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Pour l'angine de poitrine, l'amlopidine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antimgineux chez les patients atteints d'angine qui sont réfractaires aux nitrates et / ou à des doses adéquates de bêta-bloquants.

Aucun ajustement posologique de l'amlopidine 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

L'amlopidine utilisée à des doses similaires chez des patients âgés ou plus jeunes est également bien tolérée. Les régimes posologiques normaux sont recommandés chez les personnes âgées, mais l'augmentation du dosage doit se faire avec précaution (voir les sections 4.4 et 5.2).

##### Patients présentant une insuffisance hépatique

Les recommandations posologiques n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée; Par conséquent, la sélection de la dose doit être prudente et devrait commencer à l'extrémité inférieure de la gamme de dosage (voir les sections 4.4 et 5.2). La pharmacocinétique de l'amlopidine n'a pas été étudiée dans une insuffisance hépatique sévère. L'amlopidine devrait être initiée à la dose la plus faible et titrée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

##### Patients présentant une insuffisance rénale

Les changements dans les concentrations plasmatiques d'amlopidine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale, donc la posologie normale est recommandée. L'amlopidine n'est pas dialysable.

#### Population pédiatrique

Enfants et adolescents atteints d'hypertension artérielle de 6 ans à 17 ans.

La dose orale antihypertenseur recommandée chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans est de 2,5 mg une fois par jour en tant que dose de départ, titrée jusqu'à 5 mg une fois par jour si l'objectif de la pression artérielle n'est pas atteint après 4 semaines. Les doses supérieures à 5 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les enfants et adolescents (voir les sections 5.1 et 5.2).

#### Enfants de moins de 6 ans

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Tablette pour administration orale.

### 4.3 Contre-indications

L'amlopidine est contre-indiquée chez les patients atteints de:

Hypersensibilité aux dérivés de la dihydropyridine, à l'amlopidine ou à l'un des excipients mentionnés à la section 6.1.

Hypotension sévère.

Choc (y compris le choc cardiogénique).

Obstruction de la voie d'écoulement du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haute qualité).

Une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'innocuité et l'efficacité de l'amlopidine dans une crise hypertensive n'a pas été établie.

#### Patients atteints d'insuffisance cardiaque

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque devraient être traités avec prudence. Dans une étude à long terme, contrôlée par placebo chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère (classe III et IV de la NYHA), l'incidence déclarée d'œdème pulmonaire était plus élevée dans le groupe traité à l'amlopidine que dans le groupe placebo (voir section 5.1). Les bloqueurs des canaux de calcium, y compris l'amlopidine, devraient être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque de futurs événements cardiovasculaires et la mortalité.

#### Patients présentant une insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlopidine est prolongée et les valeurs de l'ASC sont plus élevées chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique; Les recommandations posologiques n'ont pas été établies. L'amlopidine devrait donc être initiée à l'extrémité inférieure de la gamme de dosage et une prudence devrait être utilisée, tant pour le traitement initial que pour l'augmentation de la dose. Le titrage de la dose lente et une surveillance minutieuse peuvent être nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

#### Patients âgés

Chez les personnes âgées, l'augmentation de la dose doit être effectuée avec précaution (voir les sections 4.2 et 5.2).

#### Patients présentant une insuffisance rénale

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

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

#### Effets d'autres médicaments sur l'amlopidine

##### Inhibiteurs de la CYP3A4

L'utilisation concomitante d'amlopidine avec des inhibiteurs de CYP3A4 forts ou modérés (inhibiteurs de protéase, antifongiques azole, macrolides comme l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltazem) peut entraîner une augmentation significative de l'exposition à l'amlopidine, ce qui entraîne un risque accru d'hypotension. La traduction clinique de ces variations de PK peut être plus prononcée chez les personnes âgées. La surveillance clinique et le réglage de la dose peuvent donc être nécessaires.

##### Inducteurs CYP3A4

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet des inducteurs de CYP3A4 sur l'amlopidine. L'utilisation concomitante d'inducteurs de CYP3A4 (par exemple, rifampicine, hypericum perforatum) peut donner une concentration plasmatique plus faible d'amlopidine. L'amlopidine doit être utilisée avec prudence avec les inducteurs du CYP3A4.

L'administration d'amlopidine au pamplmousse ou au jus de pamplmousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui entraîne une augmentation des effets de réduction de la tension artérielle.

**Dantrolène (infusion)**  
Chez les animaux, la fibrillation ventriculaire létale et l'effondrement cardiovasculaire sont observés en association avec une hyperkalémie après administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. En raison du risque d'hyperkalémie, il est recommandé d'éviter la co-administration de bloqueurs des canaux calciques tels que l'amlopidine chez les patients sensibles à l'hyperthermie maligne et à la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

#### Effets de l'amlopidine sur d'autres médicaments

Les effets de réduction de la tension artérielle de l'amlopidine ajoutent aux effets abaissant la pression artérielle d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertenseurs.

##### Tacrolimus

Il existe un risque d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus lorsqu'il est co-administré avec de l'amlopidine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlopidine chez un patient traité avec tacrolimus **nécessite une surveillance des taux sanguins** de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus, le cas échéant.

##### Cyclosporine

Aucune étude sur l'interaction médicamenteuse n'a été menée avec la cyclosporine et l'amlopidine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients transplantés rénaux, où la concentration minimale variable (moyenne de 0% à 40%) de la cyclosporine a été observée. Il faudrait tenir compte de la surveillance des taux de cyclosporine chez les patients transplantés rénaux sur l'amlopidine, et des réductions de dose de cyclosporine devraient être effectuées si nécessaire.

##### Simvastatine

La co-administration de doses multiples de 10 mg d'amlopidine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. Limiter la dose de simvastatine chez les patients atteints d'amlopidine à 20 mg par jour. Dans les études d'interaction clinique, l'amlopidine n'avait pas affecté la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine ou de la warfarine.

### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

#### Grossesse

La sécurité de l'amlopidine dans la grossesse humaine n'a pas été établie.

Dans les études sur les animaux, la toxicité pour la reproduction a été observée à des doses élevées (voir la section 5.3).

L'utilisation pendant la grossesse n'est recommandée que si il n'y a pas d'alternative plus sûre et lorsque la maladie elle-même présente un risque accru pour la mère et le fœtus.

#### Allaitement

On ne sait pas si l'amlopidine est excrétée dans le lait maternel. Une décision sur la poursuite / interruption de l'allaitement ou pour la poursuite / interruption du traitement par l'amlopidine devrait être effectuée en prenant en compte l'avantage de l'allaitement maternel chez l'enfant et le bénéfice de l'amlopidine à la mère.

#### Fertilité

Des changements biochimiques réversibles dans la tête des spermatozoïdes ont été signalés chez certains patients traités par des inhibiteurs des canaux calciques. Les données cliniques sont insuffisantes en ce qui concerne l'effet potentiel de l'amlopidine sur la fertilité. Dans une étude sur le rat, des effets indésirables ont été observés sur la fertilité masculine (voir la section 5.3).

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

L'amlopidine peut avoir une influence mineure ou modérée sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Si les patients prenant de l'amlopidine souffrent de vertiges, de maux de tête, de fatigue ou de nausées, la capacité de réagir peut être altérée. La prudence est recommandée surtout au début du traitement.

### 4.8 Effets indésirables

#### Résumé du profil d'innocuité

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées pendant le traitement sont la somnolence, les étourdissements, les maux de tête, les palpitations, le rnyage, les douleurs abdominales, la nausée, l'enflure de la cheville, l'œdème et la fatigue.

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables ont été observés et rapportés lors du traitement par l'amlopidine avec les fréquences suivantes: Très fréquent (≥1 / 10); Fréquent (≥1 / 100 à <1/10); Peu fréquent (≥1 / 1000 à <1/100); Rare (≥1 / 10 000 à <1/1 000); Très rare (<1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Catégorie de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très rare	Leucocytopénie, thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	Très rare	Réactions allergiques
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Très rare	Hyperglycémie
<b>Affections psychiatriques</b>	Peu fréquent	Dépression, changements d'humeur (y compris l'anxiété), insomnie
	Rare	Confusion
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent	Somnolence, vertiges, maux de tête (surtout au début du traitement)
	Peu fréquent	Tremblement, dysgueisie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
	Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
<b>Affections oculaires</b>	Fréquent	Trouble visuel (y compris diplopie)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Peu fréquent	Acouphènes
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Arythmie (y compris la bradycardie, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation auriculaire)
	Très rare	Infarctus du myocarde

<b>Affections vasculaires</b>	Fréquent	Rougeur
	Peu fréquent	Hypotension
	Très rare	Vasculaires
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquent	Dyspnée
	Peu fréquent	Toux, rhinite
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Fréquent	Oddeur abdominale, nausée, dyspepsie, altération des habitudes intestinales (y compris la diarrhée et la constipation)
	Peu fréquent	Vomissements, bouche sèche
	Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
<b>Affections hépatobillaires</b>	Très rare	L'hépatite, la jaunisse, l'enzyme hépatique ont augmenté*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Peu fréquent	Alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire
	Très rare	Angioedème, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, œdème Quincke, photosensibilité
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Fréquent	Gonflement de la cheville, crampes musculaires
	Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, mal de dos
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Peu fréquent	Trouble de la miction, nocturne, augmentation de la fréquence urinaire
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Peu fréquent	Impotence, gynécomastie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	<b>Œdème</b>
	Fréquent	Fatigue, asthénie
	Peu fréquent	Douleur thoracique, douleur, malaise
<b>Investigations</b>	Peu fréquent	Le poids a augmenté, le poids a diminué

\*Le poids souvent compatible avec la cholestase. Des cas exceptionnels de syndrome extra-pyramidal ont été rapportés.

#### Déclaration des effets indésirables suspects

Il est important de signaler les effets indésirables soupçonnés après l'autorisation du médicament. Cela permet de continuer à contrôler le rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à signaler toute réaction indésirable présumée au système de déclaration local.

### 4.9 Surdosage

Chez l'homme, l'expérience avec une overdose intentionnelle est limitée.

#### Symptômes

Les données disponibles suggèrent que le surdosage brut pourrait entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée jusqu'à un choc avec un résultat fatal a été signalée.

#### Traitement

Une hypotension cliniquement significative due au surdosage d'amlopidine **nécessite un soutien cardiovasculaire actif, y compris une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, élévation des extrémités et l'attention portée au volume de fluide circulant et à la production urinaire.**

Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression sanguine, à condition qu'il n'y ait aucune contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium intraveineux peut être bénéfique pour inverser les effets du blocage du canal calcique.

Le lavage gastrique peut être intéressant dans certains cas. Chez les volontaires sains, l'utilisation de charbon de bois jusqu'à 2 heures après l'administration de 10 mg d'amlopidine **a été démontré pour réduire le taux d'absorption** de l'amlopidine.

Comme l'amlopidine est fortement liée aux protéines, la dialyse n'est pas susceptible d'être bénéfique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs sélectifs des canaux calciques ayant principalement des effets vasculaires. Code ATC : C08CA01.

L'amlopidine est un inhibiteur d'afflux d'ion calcium du groupe dihydropyridine (bloqueur à voie lente ou antagoniste des ions calcium) et inhibe l'afflux transmembranaire d'ions calcium dans le muscle lisse cardiaque et vasculaire.

Le mécanisme de l'action antihypertenseur de l'amlopidine est dû à un effet relaxant direct sur le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlopidine soulage l'angine n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlopidine réduit le fardeau ischémique total par les deux actions suivantes:

- L'amlopidine dilate les artérioles périphériques et réduit ainsi la résistance périphérique totale (post-charge) contre laquelle le cœur fonctionne. Puisque la fréquence cardiaque reste stable, ce déchargement du cœur réduit la consommation d'énergie myocardique et les besoins en oxygène.
- Le mécanisme d'action de l'amlopidine implique probablement une dilatation des principales artères coronaires et des artérioles coronaires, à la fois dans des régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente l'accouchement myocardique d'oxygène chez les patients atteints de spasme de l'artère coronaire (angine de Prinzmetal ou variante).

Chez les patients souffrant d'hypertension, une fois par jour, la dose fournit des réductions cliniquement significatives de la tension artérielle dans les positions supine et debout tout au long de l'intervalle de 24 heures. En raison de l'apparition lente de l'action, l'hypotension aiguë n'est pas une caractéristique de l'administration d'amlopidine.

Chez les patients atteints d'angine de poitrine, une fois par jour, l'administration d'amlopidine augmente le temps d'exercice total, le moment de l'apparition de l'angine et le dépiége du segment ST de 1 mm et diminue la fréquence d'attaque d'angine et la consommation de comprimés de glycérine et de trinitrate.

L'amlopidine n'a pas été associée à des effets métaboliques défavorables ou à des changements dans les lipides plasmatiques et convient aux patients souffrant d'asthme, de diabète et de goutte.

#### Utilisation chez les patients atteints de maladie coronarienne (MC)

L'efficacité de l'amlopidine dans la prévention des événements cliniques chez les patients atteints de maladie coronarienne (MC) a été évaluée dans une étude indépendante, multi-centrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo chez les patients de 1997; Comparaison de l'amlopidine par rapport à l'énalapril pour limiter les occurrences de thrombose (CAMELOT). Sur ces patients, 663 ont été traités avec de l'amlopidine 5-10 mg, 673 patients ont été traités avec 10 à 20 mg d'énalapril et 655 patients ont été traités avec du placebo, en plus des soins standard des staines, des bêtabloquants, des diurétiques et de l'aspirine, pour 2 ans. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 1. Les résultats indiquent que le traitement à l'amlopidine

était associé à moins d'hospitalisations pour les procédures d'angine et de revascularisation chez les patients atteints de MC.

Tableau 1. Incidence de résultats cliniques significatifs pour CAMELOT					
Résultats	Taux d'événements cardiovasculaires N (%)		Amlopidine vs. Placebo		
	Amlopidine	Placebo	Enalapril	Rapport de risques(95% IC)	Valeur P
Principal Critère D'évaluation					
Événements cardiovasculaires indésirables	110 (16,6)	151 (23,1)	1 3 6 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
Composants individuels					
Revascularisation coronarienne	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalisation pour angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
MI non grave	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Crise ou TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Décès cardio-vasculaire	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalisation pour CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Arrêt cardiaque	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Nouvelle maladie vasculaire périphérique	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Abbreviations: CHF, insuffisance cardiaque congestive; IC, intervalle de confiance; MI, infarctus du myocarde; TIA, attaque ischémique transitoire.

#### Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque

Les études hémodynamiques et les essais cliniques contrôlés basés sur l'exercice chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de la classe II-IV de la NYHA ont montré que l'amlopidine n'a pas entraîné de détérioration clinique, mesurée par la tolérance à l'exercice, la fraction d'éjection du ventricule gauche et la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée par placebo (PRAISE) conçue pour évaluer les patients souffrant d'insuffisance cardiaque de la classe III-IV de la NYHA, recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA a montré que l'amlopidine n'a pas entraîné une augmentation du risque de mortalité ou combiné Mortalité et morbidité avec insuffisance cardiaque.

Dans une étude de suivi, à long terme, contrôlée par placebo (PRAISE-2) d'amlopidine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de la NYHA III et IV sans symptômes cliniques ou des résultats objectifs suggérés ou sous-jacents d'une maladie ischémique, sur des doses stables d'inhibiteurs de l'ECA, la numération et Les diurétiques, l'amlopidine n'a eu aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlopidine était associée à des rapports accrus d'œdème pulmonaire.

#### Traitement pour prévenir un test d'attaque cardiaque (ALLHAT)

Une étude randomisée en double aveugle sur la morbidité et la mortalité appelée Anthypertenseurs et Lipid-Lowering Treatment for Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) a été réalisée pour comparer les traitements médicamenteux plus récents: amlopidine 2,5-10 mg / j (inhibiteur des canaux calciques) ou lisinopril 10-40 Mg / j (inhibiteur de l'ECA) en tant que thérapies de première intention à celle du thiazide-diurétique, de la chlorthalidone 12,5-25 mg / j dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pour une moyenne de 4,9 ans. Les patients avaient au moins un facteur de risque supplémentaire de CHD, y compris: un infarctus du myocarde antérieur ou un accident vasculaire cérébral (> 6 mois avant l'inscription) ou la documentation d'autres maladies cv athérosclérotiques (51,5% en général), diabète de type 2 (26,1%), HDL-C < 35 mg / dl (11,6%), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9%), tabagisme actuel (21,9%). Le critère d'évaluation principal était un composé de CHD fatal ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'y avait pas de différence significative dans le critère d'évaluation primaire entre la thérapie à base d'amlopidine et la thérapie à base de chlorthalidone: RR 0,98 IC 95% (0,90-1,07) p = 0,65. Parmi les paramètres secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (composante d'un critère d'évaluation cardiovasculaire composite combiné) était significativement plus élevée dans le groupe amlopidine par rapport au groupe chlorthalidone (10,2% contre 7,7%, RR 1,36, IC 95% [1,25-1,52] P <0,001). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toutes causes confondues entre la thérapie à base d'amlopidine et la thérapie à base de chlorthalidone. RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02] p = 0,20.

#### Utilisation chez les enfants (âgés de 6 ans et plus)

Dans une étude impliquant 268 enfants âgés de 6 à 17 ans avec une hypertension secondaire prédominante, une comparaison d'une dose de 2,5 mg et une dose d'amlopidine avec placebo de 5,0 mg, a montré que les deux doses réduisaient considérablement la pression artérielle systolique par rapport au placebo. La différence entre les deux doses n'était pas statistiquement significative. Les effets à long terme de l'amlopidine sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme de l'amlopidine sur la thérapie chez l'enfant pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires à l'âge adulte n'a pas encore été établie.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques:

Après l'administration orale de doses thérapeutiques, l'amlopidine est bien absorbée avec des taux sanguins élevés entre 6 et 12 heures après la dose. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80%. Le volume de distribution est d'environ 21 l / kg. Des études *in vitro* ont montré qu'environ 97,5% de l'amlopidine en circulation est lié aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité de l'amlopidine n'est pas affectée par l'apport alimentaire.

#### Biotransformation / élimination

La demi-vie d'élimination du plasma terminal est d'environ 35 à 50 heures et correspond à une dose quotidienne. L'amlopidine est largement métabolisée par le foie dans les métabolites inactifs avec 10% du composé parent et 60% des métabolites excrétés dans l'urine.

#### Insuffisance hépatique

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlopidine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique ont diminué la clearance de l'amlopidine, ce qui a entraîné une demi-vie plus longue et une augmentation de l'ASC d'environ 40 à 60%.

#### Population âgée

Le temps d'atteindre les concentrations plasmatiques maximales d'amlopidine est similaire chez les sujets âgés et les plus jeunes. La clearance de l'amlopidine tend à diminuer avec les augmentations résultantes de l'AUC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. Des augmentations de l'AUC et de la demi-vie d'élimination chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive étaient comme prévu pour le groupe d'âge du patient étudié.