

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RENEDIL[®]
(félodipine)

Comprimés à libération prolongée
2.5 mg, 5 mg, 10 mg

Antihypertenseur

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :
26 avril 2006

N^o de contrôle de la préparation : 105393

Version s-a 1.0 datée le 26 avril 2006

NOM DU PRODUIT

RENEDIL[®]
(félodipine)

comprimés à libération prolongée
(2,5 mg, 5 mg et 10 mg)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

RENEDIL[®] (félodipine) est un inhibiteur de l'influx des ions calciques (antagoniste du calcium). La félodipine appartient à la classe dihydropyridine des antagonistes du calcium.

Mécanisme d'action

L'effet thérapeutique des médicaments de cette classe semble relié à leur action cellulaire spécifique qui consiste à inhiber de façon sélective l'influx transmembranaire des ions calciques dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le processus contractile de ces tissus dépend du mouvement du calcium extracellulaire dans les cellules par des canaux ioniques spécifiques. La félodipine bloque l'influx transmembranaire du calcium par les canaux lents sans affecter significativement l'influx transmembranaire du sodium par les canaux rapides. Cela se traduit par une quantité moindre d'ions calciques libres à l'intérieur des cellules des tissus mentionnés ci-dessus.

La félodipine n'altère pas le calcium sérique total. Les études *in vitro* démontrent que les effets de la félodipine sur les mécanismes contractiles sont sélectifs, et que les effets sont plus marqués sur le muscle lisse vasculaire que sur le muscle cardiaque. Des effets inotropes négatifs ont été détectés *in vitro*, mais pas chez l'animal intact.

L'effet de la félodipine sur la tension artérielle de l'humain est avant tout attribuable à la baisse de la résistance vasculaire périphérique, reliée à la dose, et à une légère augmentation réflexe de la fréquence cardiaque (voir Pharmacodynamie).

Pharmacocinétique

La fêlodipine est complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal après son administration orale. Compte tenu de la biotransformation rapide de la fêlodipine pendant son premier passage dans la circulation portale, la disponibilité générale est d'environ 15 % et elle n'est pas fonction de la dose lorsque celle-ci est de 5 à 20 mg par jour. La fêlodipine est liée à environ 99 % aux protéines plasmatiques, surtout à la fraction albumine.

La fêlodipine est métabolisée dans le foie, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀. Après 72 heures, la fêlodipine administrée par voie orale est excrétée à 70 % dans l'urine sous forme de métabolites et à 10 % dans les fèces. Moins de 0,5 % de la dose orale est récupérée sous forme inchangée dans l'urine. Six métabolites qui représentent 23 % de la dose orale ont été identifiés : aucun n'a une activité vasodilatatrice importante.

La clairance sanguine moyenne de la fêlodipine et sa demi-vie terminale moyenne sont respectivement de 914 ± 355 mL/min et de $24,5 \pm 7$ heures chez les hypertendus, de 606 ± 245 mL/min et de $27,5 \pm 8,4$ heures chez les hypertendus âgés et de 1337 ± 413 mL/min et de $14,1 \pm 5,6$ heures chez de jeunes volontaires sains.

La formule à libération prolongée augmente la durée de la phase d'absorption et, de ce fait, le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) est allongé et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est réduite. Le T_{max} moyen s'étend de 2,5 à 5 heures. L'aire sous la courbe (ASC) concentration plasmatique/temps et la C_{max} sont reliées de façon linéaire à une dose située entre 10 et 40 mg. Après l'administration de RENEDIL à des hypertendus, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre dynamique est environ 20 % plus élevée après plusieurs doses qu'après une seule. Aucune augmentation de l'ASC n'est observée pendant l'administration de doses multiples. La C_{max} et l'ASC varient d'un individu à l'autre après plusieurs doses et cette variation peut tripler, ce qui indique la nécessité de personnaliser les doses.

La biodisponibilité de RENEDIL n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal. On constate toutefois que la C_{max} de la fêlodipine augmente considérablement, soit de 1,5 à 2 fois, lorsque RENEDIL est pris après un repas riche en gras ou en glucides comparativement à ce que l'on observe lorsqu'il est pris à jeun. Comme les effets de la fêlodipine sur la tension artérielle sont liés à la concentration plasmatique du médicament, une telle élévation de la C_{max} est susceptible de provoquer une chute de tension artérielle cliniquement significative. Par conséquent, RENEDIL ne doit pas être pris avec un repas riche en gras ou en glucides. On ne note cependant aucune modification des caractéristiques pharmacocinétiques liées à l'absorption de la fêlodipine lorsque RENEDIL est pris avec un repas léger, faible en gras et en glucides (c.-à-d. 2 tranches de pain grillé accompagné de fromage, 150 mL de lait dans une portion de flocons de maïs et 150 mL de jus d'orange) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des études effectuées chez des hommes sains volontaires révèlent des modifications significatives de la pharmacocinétique lorsque la féلودipine est administrée en concomitance avec du jus de pamplemousse. Lors de l'administration d'une dose unique de féلودipine simple, sous forme de comprimés de 5 mg, avec 200 mL de jus de pamplemousse ou avec 200 mL d'eau, l'ASC et la C_{max} de la féلودipine ont été multipliées par 3 dans les cas où le médicament a été pris avec le jus de pamplemousse par rapport à ceux où il a été pris avec de l'eau. Lorsque la féلودipine sous forme de comprimés de 10 mg à libération prolongée a été administrée avec 250 mL de jus de pamplemousse, l'ASC et la C_{max} de la féلودipine ont doublé en comparaison à ce qui a été observé lorsque le médicament a été pris avec de l'eau. Lorsque le jus de pamplemousse était ingéré dans les 24 heures précédant l'administration de la féلودipine, on a observé une interaction importante sur le plan pharmacocinétique (voir PRÉCAUTIONS - Interaction avec le jus de pamplemousse).

Les concentrations plasmatiques de féلودipine, après une seule dose orale et à l'état d'équilibre dynamique, augmentent en fonction de l'âge. La clairance moyenne de la féلودipine chez les hypertendus âgés (74 ans en moyenne) n'était que de 45 % de celle des jeunes volontaires (26 ans en moyenne). À l'état d'équilibre dynamique, la moyenne de l'ASC pour les jeunes patients était 39 % de celle des patients âgés.

Dans les cas d'une affection hépatique, la clairance de la féلودipine a été réduite à 60 % par rapport à celle observée chez de jeunes volontaires sains.

La dysfonction rénale ne modifie pas le profil de la concentration plasmatique de la féلودipine. Bien que des concentrations plus élevées de métabolites soient présentes dans le plasma à cause de la baisse de l'excrétion urinaire, ils sont inactifs sur le plan hémodynamique.

Les études chez l'animal ont démontré que la féلودipine traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

Pharmacodynamie

L'effet hémodynamique à court terme de la féلودipine consiste en une baisse de la résistance périphérique totale qui entraîne une baisse de la tension artérielle associée à une légère augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. Cette augmentation réflexe de la fréquence cardiaque survient souvent pendant la première semaine de traitement, puis elle diminue ensuite avec le temps. Une augmentation de la fréquence cardiaque de 5 à 10 battements par minute peut survenir au cours d'un traitement prolongé. Les bêta-bloquants inhibent l'effet sur la fréquence cardiaque.

Après l'administration de RENEDIL, une baisse de la tension artérielle survient généralement en 2 à 5 heures.

Pendant une administration prolongée, une maîtrise considérable de la tension artérielle persiste pendant 24 heures environ; les baisses de la tension artérielle diastolique aux concentrations plasmatiques minimales de féلودipine sont 40 % à 60 % de celles observées aux concentrations plasmatiques maximales. L'effet antihypertensif est fonction de la dose et est en corrélation avec la concentration plasmatique de la féلودipine.

Aux doses thérapeutiques, la féلودipine n'a aucun effet sur la conduction du système de conduction du cœur et aucun effet sur la période réfractaire du noeud A-V. Aucun effet direct autre que ceux observés après un blocage bêta n'est observé lorsque RENEDIL est administré en concomitance.

La féلودipine diminue la résistance vasculaire rénale, mais ne modifie pas le taux de filtration glomérulaire. Au cours de la première semaine de traitement, on a observé une faible diurèse, de même que la présence légère de sodium et de potassium dans les urines. Aucun effet important sur les électrolytes sériques n'a été observé pendant un traitement de courte ou de longue durée. Il ne se produit pas de rétention hydrosodée pendant un traitement prolongé. Au cours des essais cliniques, des hausses des taux plasmatiques de noradrénaline ont été observées.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RENEDIL (féلودipine) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. RENEDIL devrait habituellement être utilisé chez les patients pour qui un traitement par un diurétique ou un bêta-bloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirables.

L'administration de RENEDIL peut être tentée chez les patients chez qui l'emploi des diurétiques thiazidiques ou des bêta-bloquants est contre-indiqué ou encore en présence d'affections médicales pour lesquelles ces agents causent souvent des effets indésirables graves.

L'association de RENEDIL et d'un diurétique thiazidique ou d'un bêta-bloquant s'est révélée compatible et un effet antihypertensif additionnel a été démontré. L'innocuité et l'efficacité de l'emploi concomitant de RENEDIL et d'autres antihypertenseurs n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

RENEDIL (féلودipine) est contre-indiqué :

- 1) chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la féلودipine ou à d'autres composants de RENEDIL;

- 2) chez les patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres dihydropyridines;
- 3) chez les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes et celles qui allaitent. Des malformations fœtales et des effets indésirables pendant la gestation ont été signalés chez les animaux.

Effets tératogènes

Des études réalisées sur des lapines gravides qui avaient reçu des doses de 0,46, 1,2, 2,3 et 4,6 mg/kg/jour (de 0,4 à 4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m²) ont démontré des anomalies digitales se manifestant par une diminution de la taille et du degré d'ossification des phalanges terminales des fœtus. La fréquence et la gravité des changements étaient fonction de la dose et ont été observées même avec la dose la plus faible. Ces changements ont aussi été constatés avec les autres agents de la classe dihydropyridine. Des anomalies fœtales similaires n'ont pas été observées chez les rates qui avaient reçu de la fêlodipine.

Une étude tératologique a été réalisée sur des singes cynomolgues. Aucune diminution de la taille des phalanges terminales n'a été observée, mais une position anormale des phalanges distales a été notée chez environ 40 % des fœtus.

Effets non tératogènes

Dans une étude sur la fécondité et les résultats de la reproduction générale chez les rates, un prolongement de la gestation accompagné d'une mise bas difficile et une fréquence accrue de morts fœtales et périnatales ont été observés dans les groupes traités avec des doses de 9,6 mg/kg/jour et plus.

Une hypertrophie des glandes mammaires plus marquée que celle généralement observée chez les lapines gravides a été observée avec des doses égales ou supérieures à 1,2 mg/kg/jour. Cet effet n'est survenu que chez les lapines gravides et a diminué pendant l'allaitement. De tels changements dans les glandes mammaires n'ont pas été observés chez la rate ou la guénon.

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque

L'innocuité et l'efficacité de RENEDIL (félodipine) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque n'ont pas été établies. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre RENEDIL à des patients hypertendus souffrant d'une dysfonction ventriculaire, particulièrement lors d'un traitement d'association avec un bêta-bloquant. Des études hémodynamiques de courte durée réalisées chez un petit nombre de patients traités par la félodipine et qui appartenaient à la classe II ou III de la *New York Heart Association* n'ont pas révélé d'effets inotropes négatifs.

Hypotension, ischémie myocardique

RENEDIL peut parfois déclencher une hypotension symptomatique, mais rarement une syncope. Cela peut provoquer une tachycardie réflexe qui, en présence d'une grave coronaropathie oblitérante, peut causer de l'ischémie myocardique. Une surveillance étroite de la tension artérielle est recommandée au début du traitement et pendant la période d'ajustement posologique initiale.

Il faut prendre soin d'éviter l'hypotension chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale et chez ceux qui prennent des médicaments reconnus pour abaisser la tension artérielle.

Arrêt de l'administration des bêta-bloquants

RENEDIL n'offre aucune protection contre les dangers associés à l'arrêt brusque du traitement par les bêta-bloquants; l'arrêt du traitement doit se faire en diminuant graduellement la dose des bêta-bloquants.

Obstruction du débit

RENEDIL doit être administré avec prudence en présence d'une obstruction du débit du ventricule gauche.

Réactions dermatologiques

Outre la présence d'une vascularite leucocytoclasique, d'autres effets dermatologiques ont été observés, comme des éruptions cutanées et des bouffées congestives. Tous les cas de réactions dermatologiques doivent faire l'objet d'un diagnostic rigoureux et d'une surveillance étroite.

PRÉCAUTIONS

Œdème périphérique

L'effet indésirable le plus souvent observé pendant les essais cliniques a été l'œdème périphérique léger ou modéré. L'incidence de cet effet était fonction de la dose. La fréquence de l'œdème périphérique allait de 10 % chez les patients de moins de 50 ans prenant 5 mg par jour à environ 30 % chez ceux de plus de 60 ans prenant 20 mg par jour. Cet effet indésirable survient généralement dans les 2 à 3 semaines suivant le début du traitement. Il faut prendre soin de faire la distinction entre cet effet et ceux associés à une dysfonction progressive du ventricule gauche.

Usage chez les personnes âgées

Les personnes de plus de 65 ans peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de féلودipine et, de ce fait, nécessiter des doses plus faibles de RENEDIL (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique). Il faut surveiller étroitement la tension artérielle de ces patients au début du traitement, de même qu'après la période d'ajustement posologique. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 10 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Usage chez les personnes âgées).

Usage chez les insuffisants hépatiques

Les patients dont la fonction hépatique est altérée peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de féلودipine et, de ce fait, nécessiter des doses plus faibles de RENEDIL (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique). Il faut surveiller étroitement la tension artérielle de ces patients au début du traitement, de même qu'après la période d'ajustement posologique. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 10 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Usage chez les insuffisants hépatiques).

Hyperplasie gingivale

RENEDIL peut produire une hypertrophie gingivale chez les patients qui présentent une gingivite et une parodontite importantes. Une bonne hygiène dentaire et le débridement mécanique des dents permettent d'inverser ces changements. On a également signalé de très rares cas de gingivite liés à l'emploi de RENEDIL.

Grossesse et allaitement

Voir CONTRE-INDICATIONS

Usage chez les enfants

RENEDIL n'est pas recommandé chez les enfants puisque son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez ces derniers.

Interaction avec le jus de pamplemousse

Les données publiées révèlent que, en raison de l'inhibition du cytochrome P₄₅₀ qu'il entraîne, le jus de pamplemousse peut augmenter la concentration plasmatique de féلودipine et, par conséquent, accroître les effets pharmacodynamiques des antagonistes du calcium de la classe des dihydropyridines. Compte tenu de la biodisponibilité absolue de RENEDIL, une hausse importante des effets pharmacodynamiques est susceptible de se produire (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique). En conséquence, il faut éviter de consommer du jus de pamplemousse avant ou pendant la prise de RENEDIL.

Interactions médicamenteuses

Comme c'est le cas pour tout médicament, il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre de la féلودipine à des patients qui utilisent plusieurs médicaments. Les antagonistes du calcium de la classe des dihydropyridines subissent une biotransformation par le système du cytochrome P₄₅₀, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP 3A4. L'administration concomitante de féلودipine avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation peut modifier la biodisponibilité de la féلودipine ou de ces autres médicaments. Afin de maintenir des concentrations plasmatiques optimales lorsque l'on commence ou l'on cesse le traitement concomitant par la féلودipine, il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments métabolisés de façon semblable à la féلودipine, surtout celle des médicaments dont l'indice thérapeutique est faible, et particulièrement chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Les médicaments qui inhibent le système du cytochrome P₄₅₀ comprennent les antifongiques de type azole, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine et la warfarine.

Les médicaments qui induisent le système du cytochrome P₄₅₀ comprennent le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine.

Les médicaments qui subissent une biotransformation par le cytochrome P₄₅₀ comprennent les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone, la terféنادine et la théophylline.

L'emploi de la féلودipine peut également accroître la concentration de tacrolimus dans l'organisme. Lorsque les deux agents sont utilisés en concomitance, on doit surveiller les concentrations sériques de tacrolimus et ajuster la dose au besoin.

Inhibiteurs du cytochrome P₄₅₀

Cimétidine

Les études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires sains ont démontré une hausse approximative d'environ 50 % dans l'aire sous la courbe concentration plasmatique/temps (ASC) de la féلودipine ainsi que dans la C_{max} de la féلودipine administrée en concomitance avec la cimétidine. Il se peut qu'une interaction clinique importante survienne chez certains hypertendus. Il est donc recommandé d'administrer de faibles doses de RENEDEL lorsque cet agent est utilisé en concomitance avec la cimétidine.

Érythromycine

Il a été démontré qu'un traitement concomitant avec l'érythromycine provoque une augmentation des taux plasmatiques de féلودipine.

Inducteurs du cytochrome P₄₅₀

Phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital

Une étude pharmacocinétique a démontré que les concentrations plasmatiques maximales de féلودipine étaient considérablement plus basses chez les épileptiques soumis à un traitement anticonvulsivant prolongé (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) que chez les volontaires sains. L'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique/temps de la féلودipine était aussi réduite chez les épileptiques jusqu'à 6 % de celle observée chez les volontaires sains. Étant donné la possibilité d'une interaction clinique importante, il faut envisager un traitement antihypertensif de rechange chez ces patients.

Alcool

L'alcool peut accroître les effets hémodynamiques de la féلودipine.

Bêta-bloquants adrénergiques

Une étude pharmacocinétique de la féلودipine en association avec le métoprolol n'a démontré aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la féلودipine. L'ASC et la C_{max} du métoprolol étaient augmentées d'environ 31 % et 36 % respectivement. Au cours d'essais cliniques comparatifs, les bêta-bloquants, dont le métoprolol, ont été administrés en concomitance avec la féلودipine et ont été bien tolérés.

Digoxine

La concentration plasmatique maximale de la digoxine était significativement accrue lorsqu'elle était administrée en concomitance avec la féléodipine en comprimés réguliers. Aucun changement dans les concentrations plasmatiques maximales ou l'ASC de la digoxine n'a été noté avec les comprimés à libération prolongée de féléodipine.

Autres traitements concomitants

Chez les sujets sains, il n'y a eu aucune interaction cliniquement significative lorsque la féléodipine a été administrée en concomitance avec l'indométhacine ou la spironolactone.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs auxquels ont participé 861 patients atteints d'hypertension essentielle qui recevaient RENEDIL (féléodipine) en monothérapie, à raison de 2,5 à 10 mg, 1 fois par jour, les effets indésirables les plus fréquents ont été l'œdème périphérique et les céphalées.

Les effets indésirables dont la fréquence a été de 1,5 % ou plus, à l'une des posologies recommandées, soit de 2,5 à 10 mg, 1 fois par jour, sont présentés par dose au tableau 1, sans égard à la cause des effets. Ces effets ont été signalés lors d'essais cliniques comparatifs où les patients avaient été répartis de façon aléatoire dans des groupes recevant une dose fixe de RENEDIL ou une dose de départ de 2,5 ou de 5 mg qui a, par la suite, été ajustée. **Certains essais cliniques ont porté sur une dose de 20 mg, 1 fois par jour. Bien que l'effet antihypertensif de RENEDIL augmente à cette dernière dose, on a également observé une augmentation disproportionnée de certains effets indésirables, surtout des effets vasodilatateurs** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Tableau 1. Pourcentage des patients ayant éprouvé des effets indésirables lors des essais comparatifs sur RENEDIL (N = 861)* administré en monothérapie, sans égard à la cause des effets (la fréquence des abandons du traitement est inscrite entre parenthèses).

Effets indésirables Appareil ou système	Placebo N = 334	2,5 mg N = 255	5 mg N = 581	10 mg N = 408
Organisme entier				
Œdème périphérique	3,3 (0,0)	2,0 (0,0)	8,8 (2,2)	17,4 (2,5)
Asthénie	3,3 (0,0)	3,9 (0,0)	3,3 (0,0)	2,2 (0,0)
Appareil cardio-vasculaire				
Palpitations	2,4 (0,0)	0,4 (0,0)	1,4 (0,3)	2,5 (0,5)
Sensation de chaleur / bouffées vasomotrices	0,9 (0,3)	3,9 (0,0)	6,2 (0,9)	8,4 (1,2)
Appareil digestif				
Nausées	1,5 (0,9)	1,2 (0,0)	1,7 (0,3)	1,0 (0,7)
Dyspepsie	1,2 (0,0)	3,9 (0,0)	0,7 (0,0)	0,5 (0,0)
Constipation	0,9 (0,0)	1,2 (0,0)	0,3 (0,0)	1,5 (0,2)
Système nerveux				
Céphalées	10,2 (0,9)	10,6 (0,4)	11,0 (1,7)	14,7 (2,0)
Étourdissements	2,7 (0,3)	2,7 (0,0)	3,6 (0,5)	3,7 (0,5)
Paresthésie	1,5 (0,3)	1,6 (0,0)	1,2 (0,0)	1,2 (0,2)
Appareil respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	1,8 (0,0)	3,9 (0,0)	1,9 (0,0)	0,7 (0,0)
Toux	0,3 (0,0)	0,8 (0,0)	1,2 (0,0)	1,7 (0,0)
Peau				
Éruptions cutanées	0,9 (0,0)	2,0 (0,0)	0,2 (0,0)	0,2 (0,0)

*Certains patients n'ont pas toujours reçu la même dose de RENEDIL.

Les effets indésirables qui sont survenus chez 0,5 % à 1,5 % des patients ayant reçu RENEDIL lors de tous les essais cliniques comparatifs, à des doses se situant dans la plage posologique recommandée, soit de 2,5 à 10 mg, 1 fois par jour, sont énumérés ci-dessous. Ces effets sont présentés par ordre d'intensité décroissante pour chacune des catégories, sans égard au lien avec le traitement par RENEDIL. **Organisme entier** : douleurs thoraciques, œdème facial, symptômes grippaux, fièvre; **appareil cardio-vasculaire** : tachycardie, extrasystoles, hypotension orthostatique, bradycardie; **appareil digestif** : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, sécheresse de la bouche, flatulence, régurgitations acides, ictère cholestatique, hyperplasie gingivale et hypertrophie des glandes salivaires; **métabolisme** : élévation des ALT (SGPT); **appareil locomoteur** : arthralgie, crampes musculaires et myalgie; **système nerveux** : insomnie, dépression, troubles anxieux, irritabilité, nervosité, somnolence, baisse de la libido, tremblements et confusion; **appareil respiratoire** : dyspnée et épistaxis; **peau** : prurit, érythème polymorphe, érythème noueux, vascularite leucocytoclasique, urticaire et réactions de photosensibilité; **sens** : troubles visuels; **appareil génito-urinaire** : impuissance/dysfonction sexuelle, pollakiurie, miction impérieuse, dysurie et polyurie.

Les effets indésirables graves rapportés au cours des essais cliniques comparatifs et de la pharmacovigilance (fréquence inférieure à 0,5 %) ont été les suivants : infarctus du myocarde, hypotension, syncope, angine de poitrine, arythmie et anémie.

Des cas isolés d'œdème de Quincke ont été signalés. L'œdème de Quincke peut s'accompagner de difficultés respiratoires.

Épreuves de laboratoire

Des baisses statistiquement significatives ont été observées pour les tests de laboratoire suivants : bilirubine, numération érythrocytaire, hémoglobine et urate. Des hausses statistiquement significatives ont été observées dans la vitesse de sédimentation érythrocytaire et la numération des thrombocytes. On a aussi constaté une augmentation des enzymes hépatiques dans des cas isolés. Aucun de ces changements n'était considéré comme ayant une signification clinique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive associée à une hypotension marquée et, éventuellement, à une bradycardie.

Traitement

En présence d'un surdosage manifeste, l'administration de charbon activé peut être envisagée. S'il survient une hypotension grave, il faut amorcer un traitement symptomatique. Les patients doivent être placés en décubitus, les jambes élevées. L'administration intraveineuse de liquide peut être utilisée pour traiter l'hypotension. Une perfusion d'une solution de remplissage vasculaire permet d'augmenter la volémie. Lorsque l'hypotension s'accompagne de bradycardie, une dose de 0,5 à 1 mg d'atropine doit être administrée par voie intraveineuse. Des agents sympathomimétiques affectant surtout les récepteurs α_1 -adrénergiques peuvent être administrés si les mesures ci-dessus sont jugées insuffisantes. Le retrait de la féلودipine de la circulation par hémodialyse n'a pas été établi.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les comprimés RENEDIL doivent être avalés entiers, sans les broyer ni les mastiquer, et ne doivent pas être pris avec un repas riche en gras ou en glucides (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique).

La dose de départ recommandée est habituellement de 5 mg, 1 fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Usage chez les personnes âgées et, même section, Usage chez les insuffisants hépatiques).

La posologie doit être ajustée selon la réponse du patient au traitement. Les ajustements doivent se faire à intervalles d'au moins 2 semaines.

La posologie d'entretien varie entre 2,5 et 10 mg, 1 fois par jour.

Lors des essais cliniques, l'administration de doses quotidiennes supérieures à 10 mg a entraîné une hausse de la tension artérielle, de même qu'une augmentation disproportionnée des cas d'œdème périphérique et de certains autres effets vasodilatateurs.

Il n'est habituellement pas nécessaire de modifier la posologie recommandée chez les insuffisants rénaux.

Usage chez les personnes âgées

Les patients de plus de 65 ans peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de féلودipine. Aussi, est-il recommandé d'utiliser une posologie de départ ne dépassant pas 2,5 mg, 1 fois par jour. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 10 mg (voir PRÉCAUTIONS - Usage chez les personnes âgées).

Usage chez les insuffisants hépatiques

Les insuffisants hépatiques peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de féلودipine. Aussi, est-il recommandé d'utiliser une posologie de départ ne dépassant pas 2,5 mg, 1 fois par jour. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 10 mg (voir PRÉCAUTIONS - Usage chez les insuffisants hépatiques).

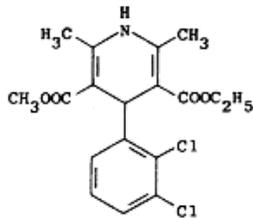
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : félodipine

Dénomination chimique : Ester de l'acide 3,5-pyridinedicarboxylique, 4-(2,3-dichlorophényl)-1,4-dihydro 2,6- diméthyl-, éthylméthyle

Formule développée :



Formule brute : C₁₈H₁₉Cl₂NO₄

Masse moléculaire : 384,26

Description : La félodipine est une poudre cristalline légèrement jaunâtre et non hygroscopique. Elle est soluble dans l'acétone, le dichlorométhane, l'éthanol, l'heptane, le méthanol, le n-octanol, le 2-propanol et pratiquement insoluble dans l'eau.

Composition

<u>Noyau</u>	2,5 mg	5,0 mg	10 mg
		<u>mg/comprimé</u>	
félodipine	2,5	5	10
hydroxypropylméthylcellulose	100	100	100
lactose anhydre	28	28	28
huile de ricin hydrogénée polyoxy 40			
hydroxypropylcellulose			
gallate de propyle			
silicate d'aluminium			
cellulose microcristalline			
fumarate de stéaryle sodique			

Enrobage

hydroxypropylméthylcellulose
polyéthylèneglycol
dioxyde de titane
oxyde de fer jaune
oxyde de fer brun-rouge
cire de carnauba

Stabilité et conservation du produit

Conserver RENEDIL à une température se situant entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION

RENEDIL est offert en comprimés enrobés à libération prolongée contenant 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de féلودipine.

RENEDIL - comprimés de 2,5 mg :	Comprimés enrobés jaunes, ronds et biconvexes, portant le sigle <u>H</u> sur un côté et le chiffre <u>2,5</u> sur l'autre.	FF
RENEDIL® - comprimés de 5 mg :	Comprimés enrobés roses, ronds et biconvexes, portant le sigle <u>H</u> sur un côté et le chiffre <u>5</u> sur l'autre.	FC
RENEDIL® - comprimés de 10 mg :	Comprimés enrobés brun-rouge, ronds et biconvexes, portant le sigle <u>H</u> sur un côté et le chiffre <u>10</u> sur l'autre.	FD

Chaque concentration est offerte en plaquettes alvéolées favorisant la fidélité au traitement (2 x 15).

NOTE : Les comprimés à libération prolongée ne doivent pas être divisés, broyés ou mastiqués.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

CE QUE VOUS DEVRIEZ SAVOIR SUR RENEDIL® (COMPRIMÉS DE FÉLODIPINE À LIBÉRATION PROLONGÉE)

RENEDIL est la marque de commerce de la féléodipine qui appartient au groupe de médicaments appelés «inhibiteurs calciques» ou «antagonistes du calcium».

RENEDIL est utilisé pour traiter l'hypertension (la haute pression). Il agit surtout en relâchant les artères, ce qui facilite la circulation du sang et par conséquent, diminue la pression sanguine.

Prière de lire ce dépliant avec attention. Les conseils qu'il contient ne doivent cependant pas remplacer ceux que vous a donné votre médecin ou votre pharmacien. En raison de votre état de santé, celui-ci peut vous avoir donné des instructions différentes. Assurez-vous de bien suivre ses conseils. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions. **Ne décidez pas vous-même comment vous allez prendre RENEDIL.**

AVANT DE COMMENCER À PRENDRE RENEDIL

Assurez-vous d'avoir mentionné à votre médecin :

- **Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;**
- **si vous allaitez;**
- tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé;
- tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous consultez plus d'un médecin, assurez-vous d'informer chacun d'eux de tous les médicaments que vous prenez;
- si vous êtes allergique à des substances «non médicamenteuses» comme des aliments, des agents de conservation ou des colorants qui pourraient être présents dans les comprimés RENEDIL (voir Composition de RENEDIL);
- si vous avez déjà éprouvé une mauvaise réaction ou une réaction allergique ou inhabituelle à la «féléodipine».

COMPOSITION DE RENEDIL

La plupart des médicaments contiennent des substances autres que leur ingrédient actif. Ces substances sont nécessaires pour présenter les médicaments sous une forme facile à avaler. Vérifiez auprès de votre médecin si vous pensez être allergique à l'une de ces substances (énumérées par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, fêlodipine, fumarate de stéaryl sodique, gallate de propyle, huile de ricin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer, peroxyde d'hydrogène, polyéthylène glycol, silicate d'aluminium.

COMMENT UTILISER VOTRE EMBALLAGE FIDÉLITÉ RENEDIL

Cet emballage unique pour 30 jours de traitement a été conçu pour vous aider à ne pas oublier de prendre vos comprimés.

Vous remarquerez que 28 alvéoles de la plaquette correspondent à un jour de la semaine. Prenez d'abord le comprimé de l'alvéole du jour où vous commencez votre traitement dans la première rangée. Prenez ensuite les comprimés suivants dans l'ordre des jours de la semaine jusqu'à ce que vous ayez pris les comprimés des 28 alvéoles marquées. Prenez les comprimés des 2 alvéoles non marquées seulement lorsque vous avez pris tous les autres comprimés de la plaquette.

N'oubliez pas de vous procurer une nouvelle ordonnance auprès de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance actuelle à la pharmacie quelques jours avant d'avoir fini de prendre les 30 comprimés.

COMMENT PRENDRE RENEDIL

- Prenez RENEDIL exactement selon les instructions du médecin. Ne sautez pas de doses et ne prenez pas de doses supplémentaires à moins d'indication contraire de votre médecin. Si les instructions ne vous semblent pas claires, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Il faut prendre RENEDIL 1 fois par jour. Si votre médecin vous a prescrit 2 comprimés par jour, il faut les prendre au même moment, à moins d'indication contraire.
- Essayez de prendre RENEDIL à un moment où vous faites quelque chose de régulier, par exemple, au lever ou au déjeuner. Cela vous aidera à ne pas oublier de dose.
- Ne prenez pas RENEDIL avec un repas riche en gras ou en glucides (sucres). Les aliments à déjeuner qui sont riches en gras et/ou en glucides comprennent le bacon, la saucisse, les pommes de terre rissolées et les céréales sucrées. Vous pouvez prendre RENEDIL avec un repas léger, faible en gras et en glucides (par exemple, 2 tranches de pain grillé avec du fromage, des céréales avec du lait et un jus d'orange).

- Évitez de boire du jus de pamplemousse pendant que vous prenez RENEDIL, car ce type de jus peut augmenter la quantité du médicament dans l'organisme.
- Prenez votre comprimé RENEDIL entier avec un verre d'eau. Il ne faut pas broyer, croquer, briser ni sucer le comprimé.
- Ne transférez pas les comprimés dans un autre contenant. Pour protéger vos comprimés RENEDIL, conservez-les dans la plaquette d'origine.

SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UNE DOSE

Si vous oubliez de prendre une dose de RENEDIL et que vous vous en rappelez moins de 12 heures plus tard, prenez-la dès que possible. Revenez ensuite à l'horaire habituel. Si plus de 12 heures se sont écoulées, ne prenez pas le comprimé oublié. Prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle.

- **Ne doublez jamais une dose de RENEDIL pour compenser l'oubli d'un comprimé.** Si vous n'êtes pas certain, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DES EFFETS SECONDAIRES

En plus de son effet régulateur sur la pression sanguine, RENEDIL, comme tout médicament, peut aussi causer des effets secondaires.

Certains de ces effets peuvent se produire au début du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Ces effets secondaires sont habituellement légers et devraient disparaître à mesure que l'organisme s'habitue à RENEDIL.

Il est important de tenir le médecin au courant de tous les effets secondaires, surtout si l'un des symptômes suivants dure plus d'une semaine :

- | | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| • enflure des chevilles; | • battements cardiaques rapides; |
| • rougeur ou sensation de chaleur; | • maux de tête; |
| • étourdissements; | • fatigue inhabituelle. |

Les médicaments n'affectent pas tout le monde de la même façon. Si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi. Décrivez à votre médecin et à votre pharmacien comment vous vous sentez quand vous prenez RENEDIL. **Ne cessez pas de prendre vos comprimés RENEDIL sans avoir d'abord consulté votre médecin.**

Quelques patients ont signalé une légère sensibilité ou enflure des gencives pendant l'emploi de RENEDIL. Cet effet peut être évité par une bonne hygiène dentaire. Brossez-vous les dents soigneusement et souvent avec une brosse à poils souples et utilisez la soie dentaire tous les jours.

Un massage régulier des gencives avec une brosse à poils souples aidera aussi à diminuer leur sensibilité, mais si vos gencives deviennent sensibles, rouges ou enflées, informez-en votre médecin ou votre dentiste.

D'autres effets secondaires ont été rapportés dans quelques cas : picotements dans les mains, les bras, les pieds ou les jambes, maux d'estomac, diarrhée, besoin d'uriner fréquemment et problèmes sexuels. Encore une fois, si ces effets vous incommode, parlez-en à votre médecin.

Vous devriez communiquer immédiatement avec votre médecin si vous notez quelque chose d'inhabituel.

PRÉCAUTIONS

Tenez RENEDIL hors de la vue et de la portée des enfants. Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils voudront vous imiter.

Tous les médicaments inutilisés dont vous n'aurez plus besoin doivent être jetés en prenant les précautions d'usage. Vous pouvez demander conseil à votre pharmacien.

Les plaquettes alvéolées sont conçues pour protéger chaque comprimé. Si, en ouvrant l'emballage, vous remarquez qu'une alvéole ou le papier métallique sont brisés au point d'exposer un comprimé, demandez au pharmacien d'inspecter l'emballage.

Consultez votre médecin si vous avez l'intention de consommer de l'alcool (y compris le vin avec les repas) pendant que vous prenez RENEDIL; l'alcool pourrait alors causer plus d'étourdissements qu'à l'habitude et entraîner une baisse incommode de la tension artérielle.

N'oubliez pas que vous pouvez ne remarquer aucun signe d'hypertension. Par conséquent, **il est important de prendre RENEDIL même si vous vous sentez bien.** Il faut que la concentration du médicament dans votre organisme soit constante pour que votre tension artérielle se maintienne à un niveau normal. **Ne cessez pas de prendre vos comprimés RENEDIL sans avoir d'abord consulté votre médecin.**

CONSERVATION

Bien que les comprimés RENEDIL soient protégés par la plaquette alvéolée, il est préférable de conserver l'emballage au sec, à une température ambiante. Ne gardez pas RENEDIL dans la salle de bain. **Tenez RENEDIL hors de la portée des enfants.** Ne prenez ni ne gardez jamais les comprimés d'une plaquette dont la date limite d'utilisation est passée.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Tous les médicaments peuvent exercer à la fois des effets bénéfiques et des effets indésirables qui varient selon la personne et son état de santé. Ce dépliant vous indique dans quels cas vous devez appeler le médecin, mais d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. Rien dans ce dépliant ne doit vous empêcher de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour lui poser des questions ou lui soumettre vos problèmes ou vos inquiétudes au sujet de RENEDIL.

Questions ? 1 800 265-7927

PHARMACOLOGIE

Animale

Pharmacodynamie

La fêlodipine appartient à la classe dihydropyridine. Il s'agit d'un vasodilatateur antihypertensif sélectif qui a abaissé la tension artérielle des rats, des chats et des chiens normotendus ainsi que des rats souffrant d'hypertension essentielle ou secondaire.

La concentration plasmatique requise pour abaisser de 20 % la tension artérielle moyenne chez les chiens normotendus et les rats spontanément hypertendus (RSH) était de l'ordre de 15 à 30 nmol/L.

La dose orale de fêlodipine requise pour abaisser la tension artérielle moyenne de 20 % chez les chiens (3 études, 17 mâles en tout) et chez les rats (1 étude, 11 mâles) a été de 1 à 5 $\mu\text{mol/kg}$, lorsque le médicament était administré par gavage ou en capsules. Lorsque la fêlodipine était ajoutée aux aliments des RSH (3 études, traitement de 2 semaines à 6 mois), des doses pouvant atteindre 85 $\mu\text{mol/kg}$ ont dû être administrées pour réaliser la même baisse de la tension artérielle moyenne.

Les principaux effets de la fêlodipine à des concentrations de 1 à 30 nmol/L ont été examinés dans plusieurs études réalisées chez les rats et les chiens qui avaient reçu la fêlodipine par voies intraveineuse et orale. Le seul effet important observé en plus de la vasodilatation artérielle a été une diurèse-natriurèse attribuable à l'action sur les tubules rénaux.

La fêlodipine s'est avérée 100 fois plus sélective pour les vaisseaux sanguins que pour le myocarde d'après les rapports de puissance inhibitrice pour les tissus vasculaires et cardiaques étudiés *in vitro*.

Au début du traitement, il survient une tachycardie réflexe qu'il est possible d'enrayer par l'administration des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques; cette tachycardie réflexe devient modérée à mesure que se poursuit le traitement antihypertensif car il survient une adaptation baroréflexe.

Deux études différentes au cours desquelles la fêlodipine a été administrée à 8 rats à raison de 247 nmol/kg par voie intraveineuse sur une période de 90 minutes et à 7 rats sous forme d'une dose orale de 78 $\mu\text{mol/kg}$ avec les aliments pendant 6 mois ont démontré que la réabsorption du sodium filtré est réduite dans les tubes distaux et les tubes collecteurs du rein. La fêlodipine n'a pas affecté l'excrétion et l'absorption du potassium.

Pharmacocinétique

La féلودipine est rapidement et complètement absorbée chez les rats et les chiens après son administration orale. L'élimination de premier passage diminue la biodisponibilité à 20 à 30 % pour une dose orale de 5 µmol/kg. Cela se compare à une disponibilité de 15 % chez l'humain. La saturation de l'élimination de premier passage avec des doses élevées de féلودipine (150 µmol/kg) produit une biodisponibilité de presque 100 %.

Après l'administration de doses intraveineuses, les courbes concentration plasmatique-temps de la féلودipine suivent une baisse multiexponentielle. À la phase terminale, les volumes de distribution sont de 10 à 20 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques excède 99,5 % chez le rat, le chien et l'humain. Une étude autoradiographique avec la féلودipine marquée au ¹⁴C chez la souris n'a indiqué aucune liaison tissulaire irréversible. Il a également été démontré que le médicament ou ses métabolites traversent les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

L'élimination de la féلودipine a été étudiée chez des rats (7 mâles) et des chiennes (3) au cours d'études comportant l'administration d'une dose unique. Les doses administrées étaient de 0,2 µmol/kg par voie intraveineuse et de 5 µmol/kg par voie orale. Les études indiquent que la féلودipine est presque exclusivement éliminée sous forme de métabolites en quantités pratiquement égales dans l'urine et les fèces de ces animaux.

La première étape de la biotransformation de la féلودipine est l'oxydation en analogue correspondant de la pyridine qui ne possède pas de propriétés vasodilatatrices. Le processus métabolique séquentiel porte sur l'hydrolyse de l'ester et l'hydroxylation des groupes méthyl pyridine.

Huit métabolites inactifs différents ont été identifiés dans l'urine du rat. Le schéma métabolique urinaire de la souris, du lapin, du chien et de l'humain ressemble, pour les points essentiels, à celui observé chez le rat.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 1

ESPÈCE	VOIE	SEXE	N ^{bre} D'ANIMAUX	DOSE mg/kg	VALEUR DL ₅₀ mg/kg	VALEURS DL ₅₀ μmol/kg
souris	orale	mâle	10	100 à 700	240 (185 à 279)	630 (480 à 730)
	orale	femelle	10	150 à 750	264 (189 à 330)	690 (490 à 860)
souris	i.v.	mâle	10	6 à 12	8,6 (8,0 à 9,5)	22 (21-25)
	i.v.	femelle	10	5 à 12,5	10,4 (9,2 à 11,8)	27 (24 à 31)
rat	orale	mâle	6	1000 à 4500	2390 (1710 à 2840)	6230 (4450 à 7380)
	orale	femelle	6	125 à 4500	2250 (1300-3850)	5900 (3400 à 10 000)
rat	i.v.	mâle	6	5 à 10	6,8 (5,9 à 7,5)	18 (15 à 19)
	i.v.	femelle	6	3 à 8	6,4 (4,9 à 7,1)	17 (13 à 19)

Les signes de toxicité aiguë étaient la sédation, les convulsions, la diarrhée et la perte pondérale.

Une étude a été effectuée chez des chiens beagles (2 mâles et 2 femelles) qui ont reçu des doses uniques de 20, 40 ou 80 μmol/kg de fêlodipine par voie orale, et des doses orales répétées de 10 μmol/kg de fêlodipine, 2 fois par jour pendant 7 jours suivies de doses orales de 20 μmol/kg de fêlodipine, 2 fois par jour pendant 3 jours. L'administration d'une seule dose de 80 μmol/kg a diminué l'ingestion d'aliments pendant 1 à 3 jours. L'ECG a révélé de la tachycardie avec toutes les doses et cette dernière a persisté pendant plus de 6 heures. Lorsque les chiens ont reçu des doses répétées de fêlodipine, une hyperémie des muqueuses et de la peau ainsi qu'une baisse de l'ingestion d'aliments ont été notées et elles étaient fonction de la dose. De la fatigue a été signalée lors de l'administration de 20 μmol/kg, 2 fois par jour. Deux chiens sont morts après avoir reçu 20 μmol/kg (7,7 mg/kg), 2 fois par jour. Il a été conclu que la dose minimale létale chez les chiens après l'administration d'une seule dose orale de fêlodipine était supérieure à 80 μmol/kg. Il a été démontré que des doses quotidiennes répétées de 20 μmol/kg (7,7 mg/kg), 2 fois par jour à intervalles de 4 heures peuvent être létales chez les chiens.

Toxicité générale suivant l'administration de doses répétées

La toxicité générale de la fêlodipine a été étudiée après l'administration orale répétée à des rats et à des chiens et l'administration intraveineuse répétée à des rats.

Les études réalisées sont résumées au tableau 2.

Tableau 2

Espèce	Nbre d'animaux /sexe/ groupe	Voie d'adminis- tration	Fréquence des doses/ durée du traitement	Groupe posologique		Décès/ groupe		Effets toxiques
				(μ /mol/kg)	(mg/kg)	M	F	
rat	6	orale	1fois/jour pendant 1 mois	0 5 15 50 150 500	0 2 5,8 19,2 57,6 192	1	6	Avec la dose de 150 μ mol/kg, une hyperémie s'est manifestée sous la forme d'une rougeur des muqueuses du nez et des oreilles. Baisse de l'apport moyen d'aliments et du poids chez les femelles pendant la 1 ^{re} semaine. Baisse de la glycémie chez les femelles et des concentrations du potassium sérique chez les mâles. Hausse non significative dans les concentrations des protéines et de l'albumine sériques chez les femelles. Hausse de l'urée sérique chez les femelles. Diminution du poids des testicules sans signes de changements morphologiques. Hausse du poids des reins chez les femelles.
rat	10	orale	1 fois/jour pendant 5 semaines	0 5 26 130 470	0 2 10 50 180	5	9	Le groupe recevant 130 μ mol/kg a présenté une baisse de l'apport d'aliments (surtout au cours des premiers jours), des baisses dans les concentrations des graisses neutres plasmatiques, des hausses dans le poids du foie et des baisses dans le poids des glandes sous-maxillaires. Le gain de poids a été supprimé chez les mâles. Le groupe recevant 470 μ mol/kg a présenté les effets suivants : baisse spontanée de l'activité locomotrice, ptose, perte du lustre du poil, gonflement abdominal, saignement nasal, anémie et mort par débilité dans les cas de symptômes toxiques graves. Baisse dans le rapport des lymphocytes chez les femelles et hausse dans le rapport des neutrophiles. Augmentation dans le poids du foie et baisse dans le poids des glandes sous-maxillaires. Les animaux morts présentaient une atrophie de la rate et du thymus, une hématopoïèse dégénérative de la moelle osseuse.
rat	25	orale	1 fois/jour pendant 6 mois	0 5 25 125	0 2 9,6 48,0	2 3	1 1	Hyperémie distincte des oreilles, persistant plusieurs heures après le traitement dans les 3 groupes. Dans les groupes recevant la dose moyenne ou élevée, les mâles sont devenus légèrement tendus et irrités après 6 semaines de traitement. Le groupe traité avec la dose élevée a présenté une nette baisse de l'apport d'aliments pendant les premières semaines et un retard correspondant de gain pondéral; ces effets étaient plus prononcés chez les femelles. La consommation d'eau était plus élevée chez les mâles qui recevaient la dose élevée et elle a doublé après la 3 ^e semaine chez les femelles qui recevaient aussi la dose élevée. La glycémie était abaissée dans tous les groupes, mais elle était plus marquée dans le groupe qui recevait la dose élevée. Ce dernier groupe présentait aussi une baisse des concentrations de potassium et de chlorure ainsi qu'une certaine baisse de l'osmolalité de l'urine. Les femelles ont présenté une hausse des concentrations sériques d'urée. Les animaux qui recevaient la dose moyenne ou élevée ont présenté des hausses légères du poids de plusieurs organes. Avec la dose élevée, les femelles présentaient un gros côlon qui pouvait atteindre le double de sa taille originale. Une hausse du poids de l'iléon a été observée chez les animaux des deux sexes. Une activité accrue de la zone glomérulée de la corticosurrénale a été notée chez les animaux avec la dose moyenne ou élevée. La mort de la femelle qui recevait la faible dose a été attribuée à une myocardite et 4 morts dans le groupe qui prenait la dose élevée, à une insuffisance circulatoire aiguë. Seuls les morts dans le groupe qui recevait la dose élevée ont été attribués à la féléodipine.
rat	10	i.v.	1 fois/jour pendant 2 semaines	0 0 0,1 0,3 1,0	saline saline 0,04 0,12 0,38			Les doses de 0,3 et de 1,0 μ mol/kg ont produit une vasodilatation périphérique et une hyperthermie apparente 1 à 3 heures après la dose. L'augmentation du poids du foie était plus marquée chez les mâles. Les mâles qui ont reçu 1 μ mol/kg ont présenté un gain pondéral moindre au cours des 4 premiers jours de traitement.
chien	2	orale	1 fois/jour pendant 1 mois	0 5 10 20	0 2 3,8 9,6			Une hyperémie des muqueuses et de la peau abdominale qui était fonction de la dose a été notée avec les doses moyennes et élevées. Une tachycardie également fonction de la dose a été observée dans tous les groupes. Les groupes qui prenaient la dose élevée ont présenté une dépression du segment ST-j ou segment ST. Les mâles et les femelles qui prenaient les doses élevées ont présenté des hausses non significatives du poids du cœur et des reins.

Tableau 2 (suite)

Espèce	Nbre d'animaux /sexe/ groupe	Voie d'administration	Fréquence des doses/durée du traitement	Groupe posologique		Décès/ groupe		Effets toxiques
				(μ /mol/kg)	(mg/kg)	M	F	
chien	5, groupe 1 5, groupe 2 5, groupe 3 5, groupe 4	orale	2 fois/jour pendant 12 mois dans les groupes 1 à 4	0 1,0, 2 f.p.j. 3,0, 2 f.p.j. 6,0, 2 f.p.j.	0 0,38, 2 f.p.j. 1,2, 2 f.p.j. 2,3, 2 f.p.j.			Augmentation de la fréquence cardiaque pendant toute la durée de l'étude. Les animaux qui recevaient la dose moyenne ou élevée ont présenté une baisse de la fréquence cardiaque avant la première dose quotidienne. Une hyperémie des muqueuses a été observée après l'administration de la dose avec les doses moyennes et élevées (plus marquée avec la dose élevée). Une baisse de la concentration de l'hémoglobine et des hématies concentrées a été notée surtout chez les mâles qui recevaient des doses moyennes ou élevées.
chien	3, groupe 5 3, groupe 6 3, groupe 7 3, groupe 8	orale	2 fois/jour pendant 6 mois dans les groupes 5 à 8	0 1,0, 2 f.p.j. 3,0, 2 f.p.j. 6,0, 2 f.p.j.	0 0,38, 2 f.p.j. 1,2, 2 f.p.j. 2,3, 2 f.p.j.	1*	1*	Baisse dans l'osmolalité de l'urine avec la dose moyenne chez les femelles et avec la dose élevée chez les animaux des 2 sexes. Hausse minime de la glycémie chez les femelles recevant la dose moyenne. Œdème des gencives observé en clinique dans les groupes recevant la dose moyenne ou élevée; sur le plan pathologique, hyperplasie gingivale non inflammatoire surtout chez les mâles qui recevaient la dose élevée. Activité accrue de la zone glomérulée de la corticosurrénale chez les animaux recevant la dose moyenne. * La dose initiale élevée était de 10 μ mol/kg. Deux chiens qui recevaient cette dose sont morts après 3 jours. La mort a été attribuée à une insuffisance circulatoire aiguë. Tous les chiens ont présenté de la fatigue après l'administration de la dose. Ce signe s'est amélioré, une fois la dose réduite.

Études sur la reproduction

Se reporter au tableau 4.

Pouvoir mutagène

La féلودipine n'a fait preuve d'aucun potentiel mutagène.

Pouvoir carcinogène

L'effet carcinogène de la féلودipine a été étudié chez les souris (50 mâles et 50 femelles/groupe) avec des doses de 40, 120 et 360 µmol/kg sur une période de 99 semaines et chez les rats (50 mâles et 50 femelles/groupe) avec des doses de 20, 60 et 180 µmol/kg sur une période de 112 semaines. Dans l'étude réalisée chez les souris, le groupe recevant la dose élevée (360 µmol/kg) a présenté une incidence accrue de néoplasies hépatocellulaires (carcinomes et adénomes) comparativement aux animaux des autres groupes sacrifiés à la fin (voir le tableau 3).

Tableau 3. Incidence des néoplasies hépatocellulaires chez les souris

Groupe	Sexe	N ^{bre} d'animaux ¹ /groupes ²	Dose µmol/L	N ^{bre} total de souris ayant présenté des adénomes ¹	N ^{bre} total de souris ayant présenté des carcinomes ¹
1	M	93 (14)	0	3	18 (2)
2	M	41 (9)	40	3	8 (1)
3	M	42 (9)	120	1	7
4	M	39 (25)	360	0	11 (3)
1	F	94 (36)	0	1 (1)	4 (1)
2	F	46 (14)	40	1	2
3	F	48 (25)	120	2	1 (1)
4	F	42 (28)	360	2 (1)	3

¹ Nombre de souris ayant entrepris la 54^e semaine et terminé l'étude.

² Les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de souris qui sont mortes entre la 54^e semaine et la fin de l'étude.

Quelques néoplasies (10 en tout; 6 parmi les groupes thérapeutiques et 4 parmi les témoins) ont été découvertes chez les animaux qui sont morts avant la fin de l'étude. À cause de la différence dans la mortalité entre les groupes, il a été nécessaire d'analyser les décès qui sont survenus avant la fin et à la fin de l'étude afin d'évaluer le potentiel carcinogène de la féلودipine chez les souris. Ces analyses n'ont révélé aucune différence significative entre les groupes traités et non traités. Même s'il y avait une incidence accrue de néoplasmes dans le groupe recevant la dose élevée comparativement aux animaux des autres groupes qui ont été sacrifiés à la fin, l'incidence des carcinomes hépatiques dans tous les groupes était dans l'écart de celle des témoins historiques pour cette lignée de souris.

Compte tenu des différentes modalités de survie dans ces différents groupes posologiques, l'étude du potentiel carcinogène a été soumise à une autre analyse statistique qui indiquait qu'aucune hausse significative dans les néoplasmes hépatiques n'avait été observée dans les groupes traités par la féلودipine. Les tests sur lames effectués sur les foies des animaux de cette étude ont aussi été examinés à l'insu par un autre pathologiste qui a conclu que «les comparaisons de l'incidence ou des cotes moyennes de toutes lésions hépatocellulaires prolifératives, ou associations de lésions n'ont en aucun cas évoqué une relation de cause à effet».

Une étude a été répétée chez les souris mâles avec des doses de féلودipine de 40, 90 et 180 µg/kg sur une période de 76 semaines. Les résultats de l'examen histopathologique des foies n'ont révélé aucune augmentation significative des tumeurs hépatiques chez les animaux qui avaient reçu de la féلودipine, quelle que soit la dose.

Dans l'étude du potentiel carcinogène chez le rat dont il a été question précédemment, une incidence accrue de tumeurs bénignes à cellules interstitielles (tumeurs à cellules de Leydig) a été observée dans les testicules des mâles qui avaient reçu la faible dose (26 % = 13/50), la dose moyenne (38 % = 19/49) ou la dose élevée (40 % = 20/50) comparativement aux témoins (9 % = 9/100). Il semble que ces tumeurs ont un fondement endocrinien chez le rat puisqu'il est possible de les provoquer par diverses interventions expérimentales qui augmentent les taux d'hormone lutéinisante (LH) dans le sang. Les études *in vivo* et *in vitro* ont révélé des effets de la féلودipine qui indiquent l'existence d'un mécanisme endocrinien sous-jacent à l'incidence accrue des tumeurs à cellules de Leydig chez les rats. Dans les études réalisées chez l'humain, la féلودipine (administrée en une dose unique de 5, 10 ou 20 mg à 12 jeunes volontaires sains et à raison de 10 à 20 mg par jour pendant 8 semaines, puis de 10 mg par jour pendant 1 semaine à 10 hypertendus) n'a pas eu d'effet sur les taux de testostérone. Les concentrations de LH déterminées chez les hypertendus n'ont révélé aucune anomalie.

Les rats traités et non traités dans l'étude ci-dessus sur le potentiel carcinogène diffèrent également en ce qui concerne l'hyperplasie des canaux biliaires et l'hyperplasie des cellules de l'épithélium malpighien dans le sillon œsophagien de l'estomac. L'hyperplasie des canaux biliaires a été observée chez 30 % (mâles) et 23 % (femelles) des groupes témoins. L'incidence était plus élevée dans le groupe recevant la dose moyenne (42 % des mâles et 24 % des femelles) ou élevée (64 % des mâles et 46 % des femelles). L'hyperplasie des cellules de l'épithélium malpighien dans le sillon œsophagien de l'estomac n'a été observée chez aucun mâle mais elle était présente chez 6 % des femelles des groupes témoins. Cette incidence était plus élevée chez les animaux qui recevaient la faible dose (40 % des mâles et 16 % des femelles), la dose moyenne (46 % des mâles et 34 % des femelles) ou la dose élevée (56 % des mâles et 38 % des femelles).

TABLEAU 4
ÉTUDE SUR LA FÉCONDITÉ ET LA REPRODUCTION

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux /groupe	Période d'administration	Voie d'administration				
				(μ /mol/kg)	(mg/kg)	Mères	Portées
rat, Sprague-Dawley	15 M	environ 11 semaines ¹	orale	0		Parents Prolongation de la parturition en fonction de la dose et travail difficile chez les animaux recevant 25 μ mol/kg ou 70 μ mol/kg.	Fréquence accrue en fonction de la dose des morts fœtales tardives et des morts périnatales chez les animaux recevant 25 μ mol/kg ou 70 μ mol/kg.
	30 F	environ 10 semaines ¹ (Seg. I)		10 25 70	3,8 9,6 26,9		
rat, Sprague-Dawley	20 F	du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation (Seg. II)	orale	0 10 25 70	3,8 9,6 26,9	70 μ mol/kg Apport d'aliments légèrement moindre pendant la période de traitement et légère réduction de gain pondéral vers la fin du traitement.	Aucun signe d'effets embryotoxiques, tératogènes ou fœtotoxiques n'a pu être relié au traitement.
rat, Sprague-Dawley	20 F	du 15 ^e jour de gestation au 20 ^e jour post-partum (Seg. III)	orale	0 3 10 30	1,2 3,8 11,5	30 μ mol/kg Légère prolongation de la gestation, parturition prolongée et travail difficile.	30 μ mol/kg Fréquence accrue de fœtus mort-nés et de morts périnatales.
lapin, Nouvelle-Zélande blanc	5 F	du 6 ^e au 19 ^e jour de gestation (Seg. II) étude pilote	orale	0 10 25 50	3,8 9,6 19,2	1 animal témoin et 2 animaux recevant la dose élevée ont été trouvés morts pendant l'étude. Baisse en fonction de la dose des changements de poids et de l'apport d'aliments.	Les valeurs moyennes de résorption étaient plus élevées que chez les témoins et les valeurs moyennes de la viabilité fœtale dans les groupes traités étaient plus basses que chez les témoins; ces valeurs étaient fonction de la dose. Le poids moyen des fœtus ainsi que leur longueur moyenne étaient moindres que pour les témoins dans tous les groupes traités. Le rapport dose-effet n'était pas significatif.
lapin, Nouvelle-Zélande blanc	15 F	du 6 ^e au 19 ^e jour de gestation (Seg. II)	orale	0 3 6 12	1,2 2,3 4,6	3 μ mol/kg Dépression plus fréquente dans tous les groupes traités que dans le groupe témoin. Une incidence, reliée à la dose, de l'épaississement des tissus mammaires a été observée dans tous les groupes traités (1/15, 10/15 et 9/14 resp.) au moment du sacrifice au 29 ^e jour de gestation. 6 μ mol/kg Dépression, épaississement des tissus mammaires. Incidence de mises bas prématurées légèrement plus élevée que chez les témoins et perte de poids du 20 ^e au 29 ^e jour plus marquée que chez les témoins; ces effets étaient aussi présents avec la dose de 12 μ mol/kg. 12 μ mol/kg Dépression, perte de poids, épaississement des tissus mammaires et mises bas prématurées comme indiqué ci-dessus.	Anomalies squelettiques en fonction de la dose observées dans les membres des fœtus de tous les groupes traités. 3 μ mol/kg Petites phalanges distales du 4 ^e doigt des pattes de derrière. 6 μ mol/kg Phalanges distales du 4 ^e doigt des pattes de derrière petites ou absentes. Petites phalanges distales du 1 ^{er} doigt des pattes de devant. Un fœtus, associé à la dose moyenne, a présenté une absence totale du 1 ^{er} doigt d'une patte de devant. 12 μ mol/kg Phalanges distales du 4 ^e doigt des pattes de derrière petites ou absentes. Phalanges distales petites ou absentes du 1 ^{er} doigt des pattes de devant.

¹ Les mâles ont reçu le médicament pendant les 9 semaines qui ont précédé l'accouplement (maximum de 12 jours). Les femelles ont reçu le médicament pendant les 2 semaines qui ont précédé l'accouplement, puis jusqu'au 21^e jour après la mise bas. La moitié des femelles ont été sacrifiées au 14^e jour de gestation.

TABLEAU 4 (suite)

ÉTUDE SUR LA FÉCONDITÉ ET LA REPRODUCTION

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux /groupe	Période d'administration	Voie d'administration	(μmol/kg)	(mg/kg)		
						Mères	Portées
lapin, Nouvelle- Zélande blanc	15 F	6 ^e au 18 ^e jour de gestation (Seg. II)	orale	0 6 12	2,3 4,6	<p><u>6 μmol/kg</u> Apport d'aliments réduit pendant les premiers jours de traitement; aussi observé chez les animaux recevant 12 μmol/kg (effet relié à la dose). Suppression du gain pondéral pendant les premiers jours du traitement; aussi observée chez les animaux recevant 12 μmol/kg. Hypertrophie des glandes mammaires en fonction de la dose; changements macroscopiques des glandes incluant la couleur plus foncée et l'absence d'écoulement de lait au moment de la dissection; changements microscopiques, incluant le nombre accru de petits acini comportant une sécrétion abondante d'éosinophiles.</p> <p><u>12 μmol/kg</u> Diminution de l'apport d'aliments et suppression du gain pondéral comme indiqué ci-dessus; perte de poids à l'arrêt du traitement. Oreilles froides (observation plus persistante et plus constante). Hypertrophie des glandes mammaires.</p> <p>Autres différences par rapport aux témoins, éventuellement mais moins certainement reliées au traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> -L'observation la plus persistante de signes non spécifiques après le début du traitement, surtout avec la dose de 12 μmol/kg. -Incidence plus élevée de morts non accidentelles et d'avortements après le début du traitement. 	<p><u>6 μmol/kg</u> Anomalies des doigts et tendance reliée à la dose en termes du nombre touché et du degré de l'effet. L'observation la plus fréquente a été l'effet plus marqué sur les parties plus distales des pattes, surtout les pattes de derrière, et la proportion des fœtus présentant des réductions subtiles dans le degré d'ossification des pattes était respectivement de 0, 71,4 et 100 % avec les doses de 0, 6 et 12 μmol/kg.</p> <p><u>12 μmol/kg</u> Anomalies des doigts comme indiqué ci-dessus. Augmentation des pertes avant l'implantation et légère hausse des morts peu après l'implantation. Diminution de l'importance des portées et de leur poids.</p>
lapin, Nouvelle- Zélande blanc	21 F 21 F 20 F 20 F	6 ^e au 18 ^e jour de gestation 6 ^e au 12 ^e jour de gestation 13 ^e au 18 ^e jour de gestation 6 ^e au 28 ^e jour de gestation (Seg. II)	orale	0 12 12 12	4,6 4,6 4,6	<p><u>6^e au 12^e jour</u> Dans tous les groupes, le traitement a été associé à un déclin initial de l'état général se traduisant par une baisse de l'apport d'aliments, une excrétion fécale faible, une perte de poids ou la suppression du gain pondéral. Récupération évidente quelques jours après l'arrêt du traitement. Épaississement palpable des glandes mammaires avec augmentation importante du poids à l'arrêt du traitement associés à l'amorce du traitement au 6^e jour de gestation. Réponse moins marquée chez les animaux traités jusqu'au 12^e jour plutôt que jusqu'au 28^e jour.</p> <p><u>13^e au 18^e jour</u> Déclin initial de l'état général comme indiqué ci-dessus. Aucun effet important sur les glandes mammaires en ce qui concerne l'épaississement palpable ou l'augmentation de poids.</p> <p><u>6^e au 28^e jour</u> Voir 6^e au 12^e jour. Aussi augmentation du poids des glandes mammaires.</p>	<p><u>6^e au 12^e jour</u> Portées plus petites dans tous les groupes traités par rapport aux témoins. Dans les groupes traités à compter du 6^e jour, les portées plus petites étaient surtout attribuables à une hausse non significative des pertes après implantation et au nombre légèrement plus élevé des pertes avant implantation. Poids fœtal moyen plus bas dans tous les groupes traités; la baisse était minime pour les animaux traités du 6^e au 12^e jour. Poids moindre des portées dans tous les groupes traités. Incidence accrue des fœtus présentant une côte additionnelle associée à l'amorce du traitement au 6^e jour.</p> <p><u>13^e au 18^e jour</u> Baisse du nombre de corps jaunes, donc portées moins nombreuses. Baisse du poids moyen des fœtus et valeurs plus basses pour le poids des portées. Traitement après le 12^e jour associé à des anomalies des pattes de la plupart des fœtus. L'effet est plus marqué pour cette période de traitement que pour la période plus longue (6^e au 28^e jour).</p> <p><u>6^e au 28^e jour</u> Diminution du nombre de petits par portée, baisse du poids moyen des fœtus et du poids des portées. Incidence accrue des fœtus présentant une côte additionnelle et des anomalies des pattes.</p>

TABLEAU 4 (suite)

ÉTUDE SUR LA FÉCONDITÉ ET LA REPRODUCTION

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux /groupe	Période d'administration	Voie d'administration	(µmol/kg)	(mg/kg)		
						Mères	Portées
lapin, Nouvelle-Zélande blanc	10 F 10 F 20 F 19 F	6 ^e au 18 ^e jour de gestation (Seg. II)	orale	0 0 12 12	4,6 4,6	Gain pondéral réduit dès le début du traitement, compensé au 14 ^e jour et baisse de l'apport d'aliments pendant la période de traitement des animaux. Poids accru à cause de l'hyperplasie des glandes mammaires qui excédait l'hyperplasie normale gestationnelle chez les animaux traités sacrifiés au 29 ^e jour. Aucune différence n'a été observée chez les animaux sacrifiés au 35 ^e jour en ce qui concerne le poids ou l'aspect histomorphologique des glandes mammaires.	Incidence accrue d'anomalies mineures du squelette; trouble de développement des phalanges distales, ossification extracentrique entre les phalanges moyenne et distale de un ou plusieurs doigts des fœtus des lapines traitées.
lapin, Nouvelle-Zélande blanc	9 F 9 F	13 ^e jour 13 ^e au 18 ^e jour de gestation	orale	12 12	4,6	Les signes cliniques observés et les effets sur le gain pondéral, l'apport d'aliments et les glandes mammaires étaient essentiellement identiques à ceux observés dans les études préalables réalisées sur le lapin.	ND
lapin, Nouvelle-Zélande blanc	8 F non gravides	13 jours (1 ^{er} au 12 ^e jour)	orale	0 1,2 12	0,46 4,6	Apport d'aliments moindre et perte de poids pendant le traitement avec la dose de 12 µmol/kg. Aucune lésions des glandes mammaires reliées à la dose ou au produit n'ont été observées; elles étaient toutes dans les limites normales pour des femelles non gravides. Les résultats de cette étude ainsi que ceux de l'étude ci-dessus réalisées sur des lapines gravides indiquent que la grossesse n'a pas d'effets significatifs sur la pharmacocinétique de la féléodipine.	ND
lapin, Nouvelle-Zélande blanc	9 F 15 F 11 F	6 ^e au 18 ^e jour de gestation (Seg. II)	orale	0 1,2 12 ²	0 0,46 0,46	<u>1,2 µmol/kg : concentrations plasmatiques</u> Les concentrations plasmatiques moyennes et le temps étaient très similaires à ceux observés avec la même dose pour les lapines non gravides. La ressemblance des résultats au 13 ^e et au 18 ^e jour indique l'absence d'accumulation du produit à l'essai. <u>12 µmol/kg : signes de toxicité maternelle</u> Le gain pondéral et l'apport d'aliments ont diminué pendant la première partie du traitement. <u>Glandes mammaires</u> Le traitement a produit une hypertrophie des glandes mammaires et leur poids était significativement accru. L'examen microscopique a montré que cette hyperplasie consistait en un volume accru de parenchyme glandulaire attribuable à une augmentation lobulaire. L'architecture histologique ne différait pas de celle des témoins.	<u>12 µmol/kg (29^e jour de gestation)</u> La perte de fœtus était légèrement plus élevée comparativement aux témoins. <u>1,2 et 12 µmol/kg : effets sur les phalanges</u> Un effet fonction de la dose a été observé sur la taille et la structure (ossification réduite) des phalanges distales. L'effet le plus prononcé était sur le 4 ^e doigt des pattes de derrière. Cette hypoplasie des phalanges pouvait être détectée par un examen externe, mais uniquement avec la dose de 12 µmol/kg. De plus 6 petits dont la mère avait reçu 12 µmol/kg ont présenté un autre site d'ossification entre les phalanges moyenne et distale du 1 ^{er} doigt.

² La dose de 12 µmol/kg a été utilisée comme dose maximale dans plusieurs études du segment II réalisées antérieurement chez la lapine, et elle était reconnue pour causer de la toxicité maternelle, une hypertrophie des glandes mammaires et des effets mineurs sur le squelette des petits.

TABLEAU 4 (suite)

ÉTUDE SUR LA FÉCONDITÉ ET LA REPRODUCTION

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux /groupe		Période d'administration	Voie d'administration	(µ/mol/kg)	(mg/kg)		
							Mères	Portées
lapin, Nouvelle- Zélande blanc	28 F ³		6 ^e au 18 ^e jour de gestation (Seg. II)	orale	0	0	Les effets sur les mères traitées sacrifiées au 29 ^e jour ou après la mise bas étaient de même type et de même amplitude que ce qui avait été observé dans les études antérieures. Il s'agissait de perte de poids, d'apport réduit d'aliments et d'hypertrophie des glandes mammaires caractérisée sur le plan histologique par un épaississement hyperplasique dû au volume accru du parenchyme glandulaire par rapport à l'hyperplasie normale gestationnelle. Des changements dans les glandes mammaires étaient toujours présents, mais ils étaient moins marqués au 32 ^e jour après la mise bas. Le poids moyen des glandes mammaires était nettement plus élevé pour les mères traitées aux 29 ^e et 32 ^e jours après la mise bas. Aucune différence dans la croissance postnatale des petits n'ayant été notée, cela permet de conclure que le fonctionnement des glandes mammaires n'était pas altéré.	Les observations pour les fœtus consistaient principalement en des problèmes de développement des portions distales des doigts. Ces effets peuvent être caractérisés comme des troubles de différenciation des phalanges distales se traduisant par une baisse de la taille des phalanges et la fusion des phalanges externes dans certains doigts. Ces anomalies étaient toujours visibles au 32 ^e jour après la mise bas et certains petits présentaient aussi des sites d'ossification supplémentaires. L'examen histologique des phalanges distales a indiqué une perturbation de la différenciation des rudiments cartilagineux comme explication possible des effets observés.
	32 F ³				12	4,6		
lapin, Nouvelle-Zélande blanc	1/I	3 F ⁴	13	orale	12	4,6	<p><u>Observations cliniques</u> Une mère traitée au 16^e jour a avorté au 20^e jour et a été tuée au 23^e jour pour des raisons humanitaires. Une mère traitée au 17^e jour a été trouvée morte au 29^e jour de gestation. Deux mères traitées aux 15^e et 18^e jours respectivement ont avorté et une mère traitée au 15^e jour a mis bas prématurément. Un retard dans le gain de poids, une diminution de l'apport d'aliments et d'eau ont été observés après le traitement. Les effets ont été plus prononcés et ont persisté plus longtemps chez les mères traitées au 16^e ou 17^e jour de leur gestation.</p> <p><u>Autopsie terminale</u> Deux mères traitées au 16^e jour présentaient un foie pâle et une distension cœcale. Deux autres mères traitées au 17^e jour avaient un foie pâle.</p>	<p><u>Effets sur les phalanges distales</u> Aucune anomalie sur les phalanges des fœtus n'a été observée après le traitement des mères au 13^e ou au 18^e jour. Tous les fœtus ont présenté un degré d'ossification moindre dans l'une ou plusieurs phalanges distales si le traitement se faisait au 14^e, 15^e, 16^e ou 17^e jour de gestation. Les effets les plus prononcés ont été observés au 16^e jour alors que tous les fœtus examinés présentaient une diminution marquée ou très marquée d'une ou de plusieurs phalanges distales. L'hypoplasie des phalanges induite au 16^e jour était, contrairement aux autres jours de traitement, visible à l'examen externe avant la coloration des squelettes par l'alizarine.</p>
	2/I	3 F	14		12	4,6		
	3/I	3 F	15		12	4,6		
	4/I	3 F	16		12	4,6		
	1/II	3 F	15		12	4,6		
	2/II	3 F	16		12	4,6		
	3/II	3 F	17		12	4,6		
	4/II	3 F	18		12	4,6		

³ Chaque groupe était divisé en deux sous-groupes. Les animaux de l'un des sous-groupes étaient sacrifiés au 29^e jour de gestation. Les animaux de l'autre groupe ont pu mettre bas normalement et prendre soin de leurs petits jusqu'au 32^e jour après la mise bas, jour auquel les mères et les petits ont été sacrifiés.

⁴ L'étude comportait deux expériences - I et II - au cours desquelles les mères étaient traitées à des jours différents de leur gestation.

TABLEAU 4 (suite)

ÉTUDE SUR LA FÉCONDITÉ ET LA REPRODUCTION

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux /groupe		Période d'administration	Voie d'administration	(μ/mol/kg)	(mg/kg)	
lapin, Nouvelle-Zélande blanc	1	4 F	16 ^e jour de gestation	orale	--	--	<p>CETTE ÉTUDE N'A PAS FAIT DE DISTINCTION ENTRE LES MÈRES ET LES PORTÉES</p> <p><u>Concentration de féلودipine dans le plasma maternel, le tissu foetal et le liquide amniotique</u></p> <p>Concentrations plasmatiques : Les concentrations de féلودipine les plus élevées (~ 350 nmol/L) ont été enregistrées 4 heures après le traitement et elles étaient encore élevées après 12 heures (³ 200 nmol/L) et après 24 heures (³ 100 nmol/L).</p> <p>Concentrations dans le tissu foetal : Les concentrations moyennes dans le tissu foetal étaient 4 à 6 fois plus basses que celles observées dans le plasma maternel. Les concentrations étaient virtuellement constantes entre 4 et 12 heures après le traitement (~ 50 nmol/kg); elles se situaient à environ 20 nmol/kg après 24 heures.</p> <p>Concentrations dans le liquide amniotique : Elles étaient 2 à 4 fois plus basses que celles observées dans le tissu foetal.</p> <p><u>Examen histologique de lames osseuses</u> : Fœtus de mères traitées par la féلودipine :</p> <p>2 à 4 heures après la dose : Expansion marquée des lames osseuses consécutive à un œdème important du mésenchyme. Élargissement des vaisseaux embryonnaires à paroi mince et du bord entre le primordium cartilagineux des phalanges et le milieu environnant, mésenchyme non différencié moins bien défini.</p> <p>8 heures après la dose : œdème marqué des lames osseuses et parfois rupture des vaisseaux sanguins marginaux, avec hémorragie.</p> <p>12 heures après la dose : œdème mésenchymateux des lames osseuses un peu moins prononcé. En plus des hémorragies, parfois vésicules digitales causées par les vésicules de clivage entre le mésenchyme et l'ectoderme.</p> <p>24 heures après la dose : comme 12 heures après la dose. Aussi, petites nécroses occasionnelles dans le bout des doigts, le plus souvent au niveau de la 3^e phalange.</p>
	2	4 F			12	4,6	
	3	4 F			12	4,6	
	4	3 F			12	4,6	
	5	4 F			12	4,6	
	6	6 F			12 ⁵	4,6	

⁵ La dose de 12 μmol/kg a été utilisée comme dose maximale dans plusieurs études du segment II réalisées antérieurement chez la lapine, et elle était reconnue pour causer de la toxicité maternelle, une hypertrophie des glandes mammaires et des effets mineurs sur le squelette des petits.

BIBLIOGRAPHIE

ELMFELDT, D., B. BENGTSSON, B. EDGAR, L. MOBERG, O. RONN. «Pharmacokinetics and hemodynamics of felodipine in hypertensive patients treated concomitantly with a beta-blocker», 3^e conférence internationale sur la pharmacologie et les traitements cliniques. Stockholm, 1986.

ELMFEDLT D. et T. HEDNER. «Antihypertensive effects of felodipine compared with placebo», *Drugs*, vol. 29, suppl. 2, 1985, p. 109 à 116.

FARIELLO R. et coll. «Extended release felodipine in essential hypertension: Variations in blood pressure during whole-day continuous ambulatory recording», *Am J Hyper*, vol. 4, n^o 1, 1991, p. 27 à 33.

HANSSON L., A. ZANCHETTI, S.G. CARRUTHERS, B. DAHLÖF, D. ELMFELDT, S. JULIUS, J. MÉNARD, K.H. RAHN, H. WEDEL, S. WESTERLING.
« Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension; principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial », *Lancet*, vol. 351, 1998, p. 1755 à 1762.

HEDNER T. et coll. «Felodipine combined with a diuretic in hypertension - effect on blood pressure, heart rate and glucose tolerance», *Cardiovasc Pharmacol Int'l Symp*, Genève, 1985.

LEONETTI G., R. GRADNIK, L. TERZOLI et coll. «Renal and antihypertensive effects of felodipine in hypertensive patients», *J Hypertension*, vol. 3, suppl. 3, 1985, p. S161 à S163.

LITTLER W.A. «Control of blood pressure in hypertensive patients with felodipine extended release or nifedipine retard», *Br J Clin Pharmacol*, vol. 30, 1990, p. 871 à 878.

LJUNG B. «Vascular selectivity of felodipine: Experimental pharmacology», *J Cardiovasc Pharmacol*, vol. 15, suppl. 4, 1990, p. S11 à S16.

REID J.L. «Dose-plasma concentration - effect relationship of felodipine in essential hypertension: A Review», *Cardiovasc Pharmacol*, vol. 15, suppl. 4, 1990, p. S50 à S56.