

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr [®]ALTACE PLUS FELODIPINE

(félodipine à libération prolongée et ramipril)

Comprimés pelliculés dosés à 2,5 + 2,5 mg et à 5 + 5 mg

Antihypertenseur

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

Date de révision :
29 avril 2011

N° de contrôle de la présentation : 143667

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ALTACE® PLUS FELODIPINE**
(féلودipine à libération prolongée et ramipril)
Comprimés pelliculés dosés à 2,5 + 2,5 mg et à 5 + 5 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Altace Plus Felodipine (féلودipine à libération prolongée + ramipril) est une préparation qui contient à la fois de la féلودipine à libération prolongée, un bloqueur des canaux calciques de la classe des dihydropyridines, et du ramipril à libération immédiate, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

Ramipril

Le ramipril est un inhibiteur de l'ECA. Après son administration orale, le ramipril est rapidement hydrolysé en ramiprilate, son principal métabolite actif. L'ECA catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. Cette dernière stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse de la concentration d'angiotensine II, ce qui provoque une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution de la concentration d'aldostérone peut se traduire par une légère augmentation du potassium sérique (voir la section PRÉCAUTIONS). La diminution de la concentration d'angiotensine II se traduit par l'absence de rétroaction inhibitrice sur la sécrétion de rénine par les reins, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'ECA est également appelée « kininase II ». On comprend donc que le ramipril peut également inhiber la dégradation de la bradykinine, un peptide vasodilatateur, ce qui peut contribuer à son effet thérapeutique.

Féلودipine

L'effet thérapeutique des bloqueurs des canaux calciques appartenant à la classe des dihydropyridines 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 féلودipine 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 féلودipine n'altère pas le calcium sérique total. Les études *in vitro* démontrent que les effets de la féلودipine 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 fêlodipine 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 la section Pharmacodynamie).

Pharmacocinétique

Ramipril

Après son administration orale, le ramipril est rapidement absorbé et il atteint sa concentration plasmatique maximale en 1 heure. Le ramipril est absorbé dans une proportion de 50 % à 60 %, et la présence de nourriture dans le tube digestif ne modifie pas cette donnée de façon significative, bien que la vitesse d'absorption du médicament soit diminuée.

Après son absorption, le ramipril est rapidement hydrolysé dans le foie, ce qui conduit à la formation de son métabolite actif, le ramiprilate. La concentration plasmatique maximale de ramiprilate est atteinte de 2 à 4 heures après l'ingestion du médicament. La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 % et celle du ramiprilate est de 56 %.

Le ramipril est presque entièrement transformé en son métabolite actif, le ramiprilate, ainsi qu'en ester de dicétopipérazine, en acide dicétopipérazinique et en glycuconjugés de ramipril et de ramiprilate, qui sont tous inactifs. Après l'administration orale de ramipril, environ 60 % de la molécule mère et de ses métabolites sont excrétés dans l'urine et environ 40 % dans les fèces. La proportion du médicament récupérée dans les fèces peut être constituée des métabolites excrétés par voie biliaire et de la part du médicament qui n'a pas été absorbée. Moins de 2 % de la dose administrée sont récupérés dans l'urine sous forme de ramipril inchangé.

Après l'administration d'une dose unique de ramipril allant jusqu'à 5 mg, les concentrations plasmatiques de ramipril et de ramiprilate augmentent davantage que d'une manière proportionnelle à la dose; après l'administration d'une dose unique de ramipril allant de 5 mg à 20 mg, les concentrations plasmatiques de ramipril et de ramiprilate sont proportionnelles à la dose. La pharmacocinétique non linéaire qu'on observe aux doses moins élevées de ramipril s'explique par la liaison saturable de ramiprilate à l'ECA. À l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration de ramiprilate en fonction du temps pendant 24 heures est proportionnelle à la dose, lorsque celle-ci se situe à l'intérieur de la plage posologique recommandée. En outre, en administrant 5 mg de ramipril par voie orale et la même dose par voie intraveineuse, on constate que la biodisponibilité absolue du ramipril est de 28 % et celle du ramiprilate de 44 %.

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de façon triphasique. La diminution initiale rapide, qui représente la distribution du médicament, a une demi-vie de 2 à 4 heures. Le ramiprilate passe par 2 phases d'élimination, en raison de la puissance de sa liaison à l'ECA et de la lenteur avec laquelle il se dissocie de l'enzyme. Pendant la phase d'élimination apparente, le médicament a une demi-vie de 9 à 18 heures, alors que celle-ci est prolongée au-delà de 50 heures pendant la phase terminale d'élimination. Après de multiples doses quotidiennes de 5 à 10 mg de ramipril, la demi-vie des concentrations de ramiprilate était de 13 à 17 heures, mais a été considérablement prolongée avec une dose de 2,5 mg (27 à 36 heures).

Lorsqu'on administre le produit 1 fois par jour, la concentration plasmatique de ramiprilate atteint l'état d'équilibre à la quatrième dose. À l'état d'équilibre, la concentration de ramiprilate est plus

élevée que celle observée après l'administration de la première dose de ramipril, et ce, particulièrement à faible dose (2,5 mg).

On constate une réduction de l'excrétion urinaire du ramipril, du ramiprilate et de leurs métabolites chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Chez des patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à $40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, on a observé des augmentations, par rapport aux sujets dits normaux, de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de ramipril et de ramiprilate, lors de l'administration de multiples doses de 5 mg de ramipril (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez des patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique, la concentration plasmatique de ramipril a pratiquement triplé, bien que la concentration maximale de ramiprilate chez ces patients n'ait pas été différente de celle qu'on avait observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale.

Un essai visant l'étude de la pharmacocinétique du produit, portant sur une dose unique et réalisé chez un petit nombre de patients âgés, a révélé que la concentration maximale et l'ASC de la concentration de ramiprilate sont plus élevées chez les patients plus âgés (voir la section PRÉCAUTIONS).

Féلودipine

La féلودipine est complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal après son administration orale. Compte tenu de la biotransformation rapide de la féلودipine pendant son premier passage dans la circulation porte, 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 féلودipine est liée à environ 99 % aux protéines plasmatiques, surtout à la fraction albumine.

La féلودipine est largement métabolisée dans le foie, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Après 72 heures, la féلودipine 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 féلودipine et sa demi-vie terminale moyenne sont respectivement de $914 \pm 355 \text{ mL/min}$ et de $24,5 \pm 7$ heures chez les hypertendus, de $606 \pm 245 \text{ mL/min}$ et de $27,5 \pm 8,4$ heures chez les hypertendus âgés et de $1337 \pm 413 \text{ mL/min}$ 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 de la féلودipine 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) de la concentration plasmatique en fonction du temps et la C_{max} sont reliées de façon linéaire à une dose située entre 10 et 40 mg. Après l'administration de féلودipine 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 d'individualiser les doses.

La biodisponibilité de la féléodipine n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif. Cependant, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de féléodipine est significativement accrue, soit de 1,5 à 2 fois plus élevée, lorsque la féléodipine est prise avec un repas à teneur élevée en matières grasses ou en glucides plutôt qu'à jeun. Étant donné que les effets de la féléodipine sur la tension artérielle sont liés aux concentrations plasmatiques, cette augmentation de la C_{max} peut provoquer une chute de la tension artérielle cliniquement importante. Par conséquent, la féléodipine ne doit pas être administrée avec un repas riche en glucides ou en gras. Cela dit, les caractéristiques d'absorption de la féléodipine ne sont pas influencées lorsque la féléodipine est prise avec un repas léger à teneur réduite en gras et en glucides (p. ex., 2 rôties avec du fromage, flocons de maïs avec 150 mL de lait et 150 mL de jus d'orange).

Des études effectuées chez des hommes sains volontaires révèlent des modifications significatives de la pharmacocinétique de la féléodipine lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec du jus de pamplemousse. Lors de l'administration d'une dose unique de féléodipine 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 féléodipine ont été multipliées environ 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 féléodipine 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 féléodipine 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 féléodipine, on a observé une interaction importante sur le plan pharmacocinétique (voir la section PRÉCAUTIONS - Interaction avec le jus de pamplemousse).

Les concentrations plasmatiques de féléodipine, après une seule dose orale et à l'état d'équilibre dynamique, augmentent en fonction de l'âge. La clairance moyenne de la féléodipine 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 féléodipine a été ramenée à environ 60 % de celle observée chez de jeunes volontaires sains.

L'insuffisance rénale ne modifie pas le profil de la concentration plasmatique de la féléodipine. 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 féléodipine traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

Ramipril + Féléodipine

La pharmacocinétique du ramipril, du ramiprilate et de la féléodipine de l'association Altace Plus Féléodipine reste essentiellement semblable à celle des composants individuels.

Pharmacodynamie

Ramipril

L'administration du ramipril à des patients souffrant d'hypertension essentielle légère ou modérée entraîne une baisse de la tension artérielle, à la fois en positions couchée et debout, habituellement accompagnée de variations orthostatiques ou de changements de la fréquence cardiaque peu importants, voire absents. L'hypotension orthostatique symptomatique est rare, bien qu'elle puisse se produire chez les patients qui souffrent d'un déficit hydrique ou sodique (voir la section MISES EN GARDE).

Dans des essais portant sur des doses uniques, on a observé que des doses de 5 à 20 mg de ramipril abaissaient la tension artérielle en 1 à 2 heures, les réductions maximales étant atteintes de 3 à 6 heures après l'administration du médicament. Aux doses recommandées, administrées 1 fois par jour, les effets antihypertensifs ont persisté durant 24 heures.

L'efficacité du ramipril semble similaire chez les patients âgés (plus de 65 ans) et chez les patients adultes plus jeunes recevant les mêmes doses quotidiennes.

Dans des essais comparant la même dose quotidienne de ramipril, administrée en une seule dose le matin ou fractionnée en 2 prises par jour, on a observé que les baisses de tension artérielle, mesurées le matin au moment où les concentrations sanguines sont minimales, étaient plus importantes chez les patients qui avaient reçu le médicament en doses fractionnées.

Bien que le mécanisme par lequel le ramipril réduit la tension artérielle semble résulter principalement de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, le ramipril a un effet antihypertensif même chez les patients présentant une hypertension à rénine basse.

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA est en général moins prononcé chez les personnes de race noire que chez les autres.

Lorsqu'on administre le ramipril en association avec un diurétique thiazidique, l'effet antihypertensif de l'association médicamenteuse est plus grand que celui observé avec l'un ou l'autre de ces agents utilisés seuls.

L'interruption soudaine du traitement par le ramipril n'a pas provoqué d'augmentation rapide de la tension artérielle.

Féلودipine

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 bêtabloquants inhibent l'effet sur la fréquence cardiaque.

Après l'administration de féلودipine, 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 fêlodipine 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 fêlodipine.

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

La fêlodipine 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.

Ramipril + Fêlodipine

Des études cliniques menées à double insu ont permis de démontrer que les effets de la fêlodipine à libération prolongée et du ramipril pris en concomitance s'additionnent en ce qui a trait à l'abaissement des tensions artérielles systolique et diastolique chez les personnes ayant une hypertension essentielle légère à modérée.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Altace Plus Felodipine (fêlodipine à libération prolongée + ramipril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée, quand un traitement d'association est approprié.

Altace Plus Felodipine ne doit pas être prescrit comme traitement initial. Les patients qui amorcent simultanément un traitement par la fêlodipine à libération prolongée et le ramipril risquent de subir une hypotension symptomatique (voir la section MISES EN GARDE – Hypotension).

La dose de chaque médicament distinct doit être individualisée. Si la dose de l'association fixe correspond à la posologie déterminée après individualisation, l'emploi d'Altace Plus Felodipine peut être plus pratique pour la prise en charge des patients. Si, durant le traitement d'entretien, un ajustement posologique s'impose, il est préférable de recourir aux médicaments individuels.

Ils peuvent être essayés comme agent de premier recours chez les patients chez lesquels l'utilisation de diurétiques ou de bêtabloquants est contre-indiquée, ou chez les patients qui souffrent d'affections en présence desquelles ces médicaments provoquent fréquemment des effets indésirables graves.

Il faut tenir compte du risque d'un œdème de Quincke lors de l'emploi du ramipril (voir la section MISES EN GARDE).

L'innocuité et l'efficacité du ramipril dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection.

CONTRE-INDICATIONS

Altace Plus Felodipine (féلودipine à libération prolongée + ramipril) est contre-indiqué :

- chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la féلودipine ou à d'autres dihydropyridines, au ramipril ou à tout autre inhibiteur de l'ECA, ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament;
- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke;
- chez les patients qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale ou une sténose unilatérale sur rein unique pertinente sur le plan hémodynamique;
- chez les patients qui présentent des états hypotensifs;
- 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.

On ne doit pas administrer les inhibiteurs de l'ECA en concomitance avec un traitement extracorporel comportant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir la section PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoides aux membranes pendant l'hémodialyse).

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 féلودipine (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 des dihydropyridines. Des anomalies fœtales similaires n'ont pas été observées chez les rates qui avaient reçu de la féلودipine.

Une étude tératologique a été réalisée sur des singes macaques. 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 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 postnatales précoces ont été observés dans les groupes traités avec des doses de féلودipine 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 relevée avec des doses de fêlodipine 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 guenon.

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort. Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par Altace Plus Felodipine le plus tôt possible.

Œdème de Quincke

Œdème de Quincke – Tête et cou

On a signalé de l'œdème de Quincke chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril. L'œdème de Quincke, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé survient ou un œdème de Quincke au visage, à la langue ou à la glotte, on doit interrompre le traitement par Altace Plus Felodipine (fêlodipine à libération prolongée + ramipril) sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies respiratoires, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1000) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Œdème de Quincke – Intestin

Un œdème de Quincke touchant les voies intestinales a été signalé chez certains patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA. Les patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements), parfois accompagnées d'un œdème de Quincke facial. Les symptômes intestinaux se sont résorbés à l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'ECA.

On a observé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA était plus élevée chez les personnes de race noire.

Chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non reliés à un traitement par un inhibiteur de l'ECA, le risque d'œdème de Quincke est plus élevé lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

L'œdème de Quincke, y compris l'atteinte laryngée, est particulièrement susceptible de survenir après l'administration de la première dose d'Altace Plus Felodipine.

Insuffisance cardiaque

L'innocuité et l'efficacité du composant fêlodipine d'Altace Plus Felodipine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque n'ont pas été établies. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Altace Plus Felodipine à des patients hypertendus souffrant d'une dysfonction ventriculaire, particulièrement lors d'un traitement d'association avec un bêtabloquant. Des études hémodynamiques de courte durée réalisées chez un petit nombre de patients traités par la fêlodipine et présentant une insuffisance cardiaque de classe II ou III de la *New York Heart Association* n'ont pas révélé d'effets inotropes négatifs.

Hypotension, ischémie myocardique

Altace Plus Felodipine peut parfois déclencher une hypotension symptomatique, mais rarement une syncope. Cela peut provoquer une tachycardie réflexe qui, en présence d'une coronaropathie oblitérante grave, 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 de la fêlodipine.

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.

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique généralement après la première ou la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci. Cette hypotension est plus probable chez les patients qui présentent un déficit hydrique causé par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodique, une dialyse, une diarrhée, des vomissements ou dans d'autres situations susceptibles d'entraîner une activation marquée du système rénine-angiotensine, notamment en présence d'une hypertension grave ou maligne, d'une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche pertinente sur le plan hémodynamique (p. ex., sténose de la valve aortique) ou d'une sténose artérielle rénale pertinente sur le plan hémodynamique.

Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Étant donné la possibilité d'une chute de la tension artérielle chez ces patients, le traitement par Altace Plus Felodipine doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie durant les premières semaines de traitement et reprise chaque fois qu'on augmente la dose d'Altace Plus Felodipine. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave, associée ou non à une insuffisance rénale, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut provoquer une hypotension excessive et il a déjà été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort.

On recommande habituellement de corriger la déshydratation, l'hypovolémie ou la déplétion sodée avant d'amorcer le traitement (chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, il faut cependant soupeser soigneusement les bienfaits de ces actions correctives en regard du risque de surcharge volumique). Lorsque ces troubles revêtent une importance clinique, on ne devra entreprendre ou poursuivre le traitement par Altace Plus Felodipine que si des mesures visant à prévenir une baisse excessive de la tension artérielle et une détérioration de la fonction rénale sont instaurées simultanément.

En présence d'hypotension, il faut placer le patient en position couchée et, si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive passagère ne constitue pas nécessairement une contre-indication à l'administration ultérieure du médicament, qui peut habituellement être reprise sans difficulté lorsque la tension artérielle a augmenté après le rétablissement du volume sanguin. On doit toutefois considérer une diminution des doses d'Altace Plus Felodipine et/ou du diurétique administré en association.

Arrêt de l'administration des bêtabloquants

Altace Plus Felodipine n'offre aucune protection contre les dangers associés à l'arrêt brusque du traitement par les bêtabloquants; l'arrêt du traitement doit donc se faire en diminuant graduellement la dose des bêtabloquants.

Obstruction du débit

Altace Plus Felodipine doit être administré avec prudence en présence d'une obstruction fixe de la chambre de chasse du ventricule gauche.

Lésions dermatologiques

Outre la vascularite leucocytoclasique, d'autres manifestations dermatologiques ont été observées, incluant l'éruption cutanée et la rougeur. Tous les cas de lésions dermatologiques doivent être soigneusement diagnostiquées et surveillées.

Neutropénie et agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué des cas d'agranulocytose et de dépression de la fonction médullaire osseuse. On a signalé quelques rares cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie, mais on n'a pu déterminer s'ils étaient attribuables au ramipril. L'expérience acquise avec le médicament révèle que ces cas restent rares. Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée, surtout chez les patients atteints de connectivite vasculaire et/ou de troubles rénaux (voir la section PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire).

Femmes enceintes

Voir la section CONTRE-INDICATIONS.

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité et de mortalité fœtale et néonatale. Dès que la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par Altace Plus Felodipine.

L'absence de grossesse doit être confirmée avant le début du traitement. Lorsque le traitement par Altace Plus Felodipine est nécessaire, il faut prévenir la grossesse. Si la patiente a l'intention de tomber enceinte, il faut mettre fin au traitement par Altace Plus Felodipine.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios qui semblait causé par une diminution de la fonction

rénale du fœtus; ces cas étaient associés à une contracture des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus.

On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la tension artérielle et l'irrigation rénale. Il peut également être nécessaire de procéder à une exsanguino-transfusion ou à une dialyse pour faire augmenter la tension artérielle ou compenser une altération de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée avec ces méthodes n'a pas permis de les associer à des avantages cliniques significatifs.

De plus, on ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.

Données chez l'animal : On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au ramipril dans les études effectuées chez des rates, des lapines et des macaques femelles gravides. Les doses utilisées étaient de 10, 100 ou 1000 mg/kg chez les rates (soit 2500 fois la dose maximale chez l'humain), de 0,4, 1,0 ou 2,5 mg/kg chez les lapines (soit 6,25 fois la dose maximale chez l'humain) et de 5, 50 ou 500 mg/kg chez les macaques femelles (soit 1250 fois la dose maximale chez l'humain). Chez les rates, la dose la plus élevée a provoqué une diminution de la consommation de nourriture entraînant une baisse du poids des petits à la naissance et une diminution du gain pondéral durant la période de lactation. Chez les mères lapines, on a rapporté de la mortalité (doses élevée et moyenne) ainsi qu'une perte pondérale et chez les mères macaques, de la mortalité (doses élevée et moyenne), des vomissements et une diminution du gain pondéral.

Femmes qui allaitent

On a pu observer la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel. L'emploi d'Altace Plus Felodipine est contre-indiqué pendant l'allaitement.

PRÉCAUTIONS

Puisque les effets d'un inhibiteur de l'ECA et d'un bloqueur des canaux calciques s'additionnent, le traitement concomitant par la félodipine et le ramipril peut causer de l'hypotension. Ainsi, on a observé de l'hypotension chez 0,1 % des patients hypertendus exempts de complications dans le cadre d'études comparatives. Les étourdissements ont été plus fréquents qu'avec le placebo (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Insuffisance rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a entraîné des changements de la fonction rénale chez les individus prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale peut être dépendante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme ceux présentant une sténose

vasculaire rénale bilatérale, une sténose vasculaire rénale unilatérale en présence d'un seul rein, ou encore une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut majorer le risque; par conséquent, il peut être nécessaire de mettre fin au traitement diurétique.

Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation d'Altace Plus Felodipine (félodipine à libération prolongée + ramipril).

Altace Plus Felodipine doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale parce que ceux-ci peuvent avoir besoin de doses plus faibles ou moins fréquentes (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés.

Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités concurremment par un inhibiteur de l'ECA. Il faut arrêter la dialyse sans délai en présence de symptômes tels que les nausées, les crampes abdominales, les sensations de brûlure, l'œdème de Quincke, l'essoufflement et l'hypotension grave. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane à dialyse ou d'une classe différente d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de l'ECA avant chaque séance d'aphérèse a permis d'éviter la survenue de ces réactions.

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

Chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, pendant un traitement de désensibilisation par injection de venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes, etc.), on a signalé des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée, mettant en danger la vie de ces patients. On a donc interrompu temporairement, pendant au moins 24 heures, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA chez ces patients et constaté la disparition de ce type de réaction, qui a toutefois réapparu à l'occasion d'une nouvelle provocation par inadvertance.

Hyperkaliémie et utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé des concentrations de potassium sérique élevées (plus de 5,7 mEq/L) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par le ramipril. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'anomalies isolées qui se sont résorbées malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a nécessité l'interruption du traitement chez aucun des patients hypertendus. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'usage concomitant d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à des élévations du potassium sérique (voir la section PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Utilisation en chirurgie et en anesthésie

Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie avec des agents provoquant de l'hypotension, le ramipril peut inhiber la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. En cas d'hypotension considérée comme étant due à ce mécanisme, la correction peut se faire au moyen d'une recharge volumique.

Sténose aortique

Sur le plan théorique, l'administration de vasodilatateurs augmente le risque de diminution de l'irrigation coronarienne chez les patients présentant une sténose aortique parce que ces produits n'entraînent pas une baisse aussi importante de la postcharge.

Insuffisance hépatique

Des cas d'hépatite (atteinte hépatocellulaire et/ou cholestase) et d'élévation des concentrations des enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique sont survenus pendant un traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies de la fonction hépatique avant le traitement. Dans la plupart des cas, ces anomalies ont rétrocedé lors de l'arrêt de l'administration du médicament.

On a également signalé des élévations des concentrations des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique chez des patients recevant Altace Plus Felodipine (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Si un patient recevant Altace Plus Felodipine présente des symptômes inexplicables, particulièrement pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de faire une série complète d'épreuves de la fonction hépatique et tout autre examen nécessaire. Au besoin, l'arrêt du traitement par Altace Plus Felodipine devrait être envisagé.

Aucun essai adéquat n'a été réalisé chez les patients atteints de cirrhose ou d'autres dysfonctions hépatiques. La réponse au traitement par le ramipril peut être accrue ou réduite chez les patients présentant une atteinte hépatique. Par ailleurs, la présence d'une grave cirrhose s'accompagnant d'un œdème et/ou d'une ascite peut activer de façon marquée le système rénine-angiotensine. Il convient de faire preuve de prudence avec l'emploi de ramipril dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes.

Altace Plus Felodipine doit donc être utilisé avec beaucoup de précaution chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, il faut procéder à des épreuves de la fonction hépatique avant de commencer l'administration du médicament et surveiller attentivement la réponse du patient ainsi que les effets du traitement sur le plan métabolique.

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort du patient. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome demeure cependant inexplicé. Par conséquent, les patients traités par un inhibiteur de l'ECA qui présentent un ictère ou une élévation marquée de leur concentration d'enzymes hépatiques doivent cesser l'utilisation du médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, les concentrations plasmatiques de félodipine peuvent être élevées, et il peut donc être nécessaire d'administrer Altace Plus Felodipine à plus faible dose (voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE –

Pharmacocinétique, Félodipine). Il faut surveiller étroitement la tension artérielle de ces patients durant la première administration et après l'ajustement de la dose d'Altace Plus Felodipine. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 10 mg de félodipine (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Félodipine, Usage chez les insuffisants hépatiques).

Emploi chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité d'Altace Plus Felodipine chez les enfants n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge.

Vigilance

Certains effets indésirables (p. ex., les symptômes d'une baisse de la tension artérielle tels qu'une sensation de tête légère, des étourdissements ou une syncope) peuvent altérer la concentration et le temps de réaction, ce qui peut constituer un risque lors d'activités où ces capacités sont particulièrement importantes, comme conduire une auto ou faire fonctionner certaines machines (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Emploi chez les personnes âgées

Bien que l'expérience clinique avec Altace Plus Felodipine n'ait pas permis de mettre en lumière des différences entre la réponse au traitement chez les personnes âgées (> 65 ans) et chez les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés. Les patients de plus de 65 ans peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de félodipine, et peuvent nécessiter une dose plus faible d'Altace Plus Felodipine. (Voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Il faut surveiller étroitement la tension artérielle de ces patients durant la première administration et après l'ajustement de la dose de félodipine. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 10 mg de félodipine (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Félodipine, Emploi chez les personnes âgées).

Toux

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement par le ramipril ou la diminution de la dose. Il faut alors évaluer la situation par le diagnostic différentiel de la toux.

Hyperplasie gingivale

La félodipine 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.

Œdème périphérique

L'effet indésirable le plus souvent observé pendant les essais cliniques avec la félodipine 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 de félodipine par jour à environ 30 % chez ceux de plus de 60 ans prenant 20 mg de félodipine 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 qui pourraient être associés à une dysfonction progressive du ventricule gauche.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance hématologique

Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée en vue de déceler la présence éventuelle d'une leucopénie. Il est recommandé d'assurer une surveillance plus fréquente durant la phase initiale du traitement, de même que chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou une maladie du collagène préexistante (p. ex., un lupus érythémateux ou une sclérodermie) ou qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin (voir la section Interactions médicamenteuses – Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin).

Surveillance de la fonction rénale

Une évaluation appropriée de la fonction rénale doit accompagner l'emploi du ramipril, en particulier au cours des premières semaines de traitement. Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés. Il importe d'assurer une surveillance particulièrement étroite dans les cas suivants :

- patients souffrant d'insuffisance cardiaque;
- patients atteints d'une affection rénovasculaire, y compris ceux qui présentent une sténose artérielle rénale unilatérale pertinente sur le plan hémodynamique. Dans ce dernier cas, même une légère hausse de la créatininémie peut indiquer une altération unilatérale de la fonction rénale;
- patients présentant une atteinte rénale;
- patients ayant subi une greffe de rein.

Surveillance des électrolytes

On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de potassium. On doit assurer des contrôles plus fréquents du potassium sérique chez les patients qui présentent une atteinte rénale.

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 bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines. Compte tenu de la biodisponibilité absolue de la féلودipine, 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 d'Altace Plus Felodipine.

Interactions médicamenteuses

Comme c'est le cas pour tout médicament, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite des patients qui utilisent plusieurs médicaments. Les bloqueurs des canaux calciques 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 fêlodipine, il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments métabolisés de façon semblable à la fêlodipine, 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. Une augmentation des concentrations plasmatiques de fêlodipine est à prévoir.

Les médicaments qui agissent comme des inducteurs du système du cytochrome P450 comprennent le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine. Une diminution des concentrations plasmatiques de fêlodipine est à prévoir.

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

Traitement diurétique concomitant : Principalement en raison du composant ramipril de l'association fixe, les patients qui prennent concurremment Altace Plus Felodipine et des diurétiques, et particulièrement ceux qui ont amorcé un traitement diurétique récemment, peuvent parfois subir une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement. On peut réduire au minimum les risques d'hypotension après l'administration de la première dose de ramipril, soit en interrompant le traitement diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant de commencer le traitement par le ramipril. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ du ramipril et soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir les sections MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de sodium chez les patients qui suivent un traitement diurétique concomitant.

Autres agents exerçant un effet antihypertenseur (p. ex., dérivés nitrés) : Une potentialisation de l'effet antihypertenseur de ces médicaments est à prévoir.

Sympathomimétiques vasopresseurs : Ces agents peuvent réduire l'effet antihypertensif d'Altace Plus Felodipine. Une surveillance particulièrement étroite de la tension artérielle est recommandée.

Agents augmentant la concentration de potassium sérique : Étant donné que le ramipril diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir. Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamtérène, l'amiloride, ou les suppléments potassiques, aux cas d'hypokaliémie avérée; de plus, il faut les administrer avec prudence et mesurer fréquemment la concentration de potassium sérique, parce que ces agents peuvent entraîner une augmentation significative de celle-ci. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir aussi Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique).

Agents provoquant la libération de rénine : Les agents antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex., les diurétiques) augmentent l'effet antihypertensif du ramipril.

Lithium : On a observé une augmentation de la concentration de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium. Il faut administrer ces médicaments avec prudence, et on recommande de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium. L'administration concomitante d'un diurétique peut augmenter davantage le risque d'intoxication au lithium.

Antiacides : Dans le cadre d'un essai croisé ouvert avec randomisation portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, il a été établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité du ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.

Warfarine : L'administration concomitante de ramipril et de warfarine n'a pas altéré l'effet anticoagulant de cette dernière.

Acénocoumarol : Dans le cadre d'un essai par administration répétée portant sur les interactions pharmacodynamiques, réalisé à double insu et avec témoins placebo, on a administré à 14 patients souffrant d'hypertension légère du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol; les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation, mesurée par un thrombotest, et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative.

Héparine : Augmentation possible de la concentration sérique de potassium.

Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique : L'administration concomitante d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA. L'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale et entraîner une élévation de la concentration de potassium sérique (voir également Agents augmentant la concentration de potassium sérique).

Cimétidine : Les études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires sains ont démontré une hausse approximative de 50 % dans l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) de la fêlodipine ainsi que dans la C_{max} de la fêlodipine 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 fêlodipine, et donc d'Altace Plus Felodipine lorsque cet agent est utilisé en concomitance avec la cimétidine.

Érythromycine : L'administration d'un traitement concomitant par l'érythromycine peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de fêlodipine.

Phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital : Une étude pharmacocinétique a démontré que les concentrations plasmatiques maximales de fêlodipine 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 de la concentration plasmatique en fonction du temps de la fêlodipine 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 : Augmente la vasodilatation; l'alcool peut accroître les effets hémodynamiques d'Altace Plus Felodipine.

Sel : Une augmentation de la consommation de sel peut atténuer l'effet antihypertensif d'Altace Plus Felodipine.

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

Tacrolimus : La fêlodipine peut avoir pour effet d'augmenter la concentration de tacrolimus. Lorsqu'on utilise ces deux agents en concomitance, il faut surveiller la concentration sérique de tacrolimus et ajuster au besoin la dose de tacrolimus.

Digoxine : La concentration plasmatique maximale de la digoxine était significativement accrue lorsqu'elle était administrée en concomitance avec la fêlodipine en comprimés sous forme habituelle. Aucun changement dans les concentrations plasmatiques maximales ou dans l'ASC de la digoxine n'a été noté avec les comprimés à libération prolongée de fêlodipine. Lors d'un essai ouvert, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux concentrations sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine.

Antidiabétiques (p. ex., insuline, metformine, sulfonyles) : L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut diminuer l'insulinorésistance. Dans des cas isolés, un tel effet est susceptible d'entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent également des antidiabétiques. Par conséquent, il est recommandé de procéder à une surveillance particulièrement étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant.

Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin : Risque accru de réactions hématologiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'association de ramipril et de fêlodipine à libération prolongée dans un rapport de 1 pour 1 a fait l'objet d'une évaluation chez 763 hypertendus lors d'essais à double insu de courte durée et chez 278 patients lors d'essais de longue durée, durant 1 an. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment lors de ces essais ont été la céphalée (8,4 %), une toux accrue (5,9 %), la vasodilatation (3,0 %), la bronchite (2,9 %) et les étourdissements (2,6 %).

Les effets indésirables signalés l'avaient déjà été par des patients recevant la fêlodipine ou le ramipril en monothérapie pour le traitement de leur hypertension. Au cours des essais cliniques portant sur l'association de fêlodipine et de ramipril, l'œdème périphérique et la vasodilatation se sont produits à une fréquence moins élevée qu'avec la fêlodipine administrée en monothérapie (tableau 1). Le tableau suivant indique les effets indésirables les plus courants survenus à une fréquence \square 1% chez les patients recevant le traitement d'association.

Tableau 1. Comparaison de l'incidence (%) des effets indésirables survenus durant la monothérapie et le traitement d'association

Système ou appareil	Féلودipine¹ en monothérapie	Ramipril² en monothérapie	Toute association de FR³
Effet indésirable	n = 486	n = 585	n = 1042
Système nerveux			
Céphalées	8,2	6,3	8,4
Étourdissements	2,3	3,2	2,6
Vertiges	1,2	0,5	1,9
Appareil respiratoire			
Toux accrue	3,3	6,7	5,9
Bronchite	0,6	0,3	2,9
Infection des voies respiratoires supérieures	2,5	1,4	1,2
Appareil cardiovasculaire			
Vasodilatation	5,8	2,4	3,0
Palpitations	1,0	0,7	1,4
Organisme entier			
Dorsalgies	1,6	1,0	2,4
Infection	2,7	3,1	2,3
Asthénie	1,2	2,7	2,3
Syndrome grippal	1,2	1,4	1,9
Blessure accidentelle	0,4	0,9	1,1
Douleurs abdominales	0,6	0,9	1,0
Métabolisme et nutrition			
Œdème périphérique	5,6	1,0	2,4
Appareil digestif			
Nausées	1,9	1,7	2,0
Diarrhée	0,4	1,0	1,2

FR = féلودipine à libération prolongée et ramipril

1 Cette colonne comprend des patients qui ont reçu de la féلودipine à libération prolongée à 2,5 mg (n = 213), 5 mg (n = 233) ou 10 mg (n = 40).

2 Cette colonne comprend des patients qui ont reçu du ramipril à 2,5 mg (n = 255), 5 mg (n = 289) ou 10 mg (n = 41).

3 Cette colonne comprend des patients qui ont reçu uniquement de la féلودipine à libération prolongée et du ramipril en association dans un rapport de 1 pour 1.

Lors des essais cliniques, des effets indésirables graves sont survenus chez 30 des 2198 patients traités par le médicament à l'étude (1,4 %). Les effets indésirables graves suivants ont été observés chez 13 des 680 patients (1,9 %) traités selon la posologie de 2,5 + 2,5 mg : infarctus du myocarde (2 patients), gastro-entérite, influenza, épistaxis, carcinome du côlon, accident vasculaire cérébral (2 patients), hémiplégie, troubles rétinien, hydronéphrose, douleurs abdominales (2 patients), carcinome, vue brouillée, étourdissements, sensation de lourdeur dans les membres, accident vasculaire cérébral mineur, intervention chirurgicale (2 patients), blessure accidentelle (2 patients), arthralgie, bradycardie sinusale, affections articulaires, angine de poitrine, choc, transpiration et vomissements. Les effets indésirables graves suivants ont été observés chez 5 des 429 patients (2,0%) traités par la dose de 5,0 + 5,0 mg : carcinome du côlon, gastro-entérite, embolie pulmonaire, douleurs abdominales (2 patients) et tumeur cérébrale maligne.

Sur les 680 patients traités avec la dose de 2,5 + 2,5 mg, 27 (4,0 %) ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets indésirables. Sur les 429 patients traités selon la posologie de 5,0 + 5,0 mg, 15 patients (3,5 %) ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets indésirables.

Voici, classés par système ou appareil, les effets indésirables survenus à une fréquence inférieure à 1 % mais chez au moins 2 patients durant les essais cliniques à double insu, évaluant l'innocuité à long terme (1 an) :

Organisme entier : fièvre, douleurs, douleurs dans les membres, intervention chirurgicale, carcinome, œdème facial et douleurs au cou.

Appareil cardiovasculaire : arythmie, extrasystoles, tachycardie, inversion de l'onde T, angine de poitrine, anomalies à l'ECG, infarctus du myocarde, douleurs thoraciques, migraine, hypotension orthostatique, affections vasculaires périphériques et accident vasculaire cérébral.

Appareil digestif : abcès périodontique, colite, constipation, anorexie, dyspepsie, éructations, flatulence, gastro-entérite, troubles digestifs, douleurs gastro-intestinales, vomissements, stéatose, mal de gorge, entérite et gastrite.

Système endocrinien : diabète sucré.

Métabolisme : goutte et œdème.

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrite, arthrose, troubles articulaires, crampes musculaires et myalgies.

Système nerveux : sécheresse de la bouche, bouffées vasomotrices, augmentation de la transpiration, troubles du sommeil, rêves anormaux, anxiété, dépression, insomnie, nervosité, somnolence, hypoesthésie, baisse de la libido et paresthésie.

Appareil respiratoire : bronchospasme, dyspnée, troubles respiratoires, augmentation des expectorations, laryngite, pneumonie, pharyngite, rhinite, épistaxis et sinusite.

Peau et annexes cutanées : éruption cutanée, eczéma, urticaire, prurit et affections cutanées.

Sens : acouphènes, otite moyenne, conjonctivite, affections oculaires, troubles visuels et vue brouillée.

Appareil génito-urinaire : dysurie, pollakiurie, cystite, infections des voies urinaires, polyurie et pyélonéphrite.

Épreuves de laboratoire :

Hémoglobine et hématocrite : Les analyses de tendance du traitement de longue durée ont révélé une baisse de l'hémoglobine. Des baisses des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont été rapportées avec l'emploi des inhibiteurs de l'ECA, mais elles ont rarement une portée clinique.

Hyperkaliémie : (voir la section PRÉCAUTIONS)

Autres : On sait que les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer des hausses de concentrations des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine dans des cas isolés. Ce phénomène a aussi été observé avec Altace Plus Felodipine.

Outre les effets rapportés ci-dessus, d'autres effets indésirables ont également été signalés avec les composants individuels fêlodipine et ramipril.

Effets indésirables du composant fêlodipine :

Les effets indésirables suivants peuvent se manifester au cours du traitement par la fêlodipine :

Organisme entier : œdème périphérique, asthénie, douleurs thoraciques, œdème facial et symptômes pseudo-grippaux, fièvre.

Appareil cardiovasculaire : palpitations, sensations de chaleur/bouffées vasomotrices, tachycardie, extrasystoles, hypotension orthostatique et bradycardie.

Appareil digestif : nausées, dyspepsie, constipation, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, sécheresse de la bouche, flatulence, régurgitations acides, ictère cholestatique, hyperplasie gingivale, gingivite et hypertrophie des glandes salivaires.

Métabolisme : élévation des ALT (SGPT).

Appareil locomoteur : arthralgie, crampes musculaires et myalgie.

Système nerveux : céphalées, étourdissements, paresthésie, insomnie, dépression, troubles anxieux, irritabilité, nervosité, somnolence, baisse de la libido, tremblements et confusion.

Appareil respiratoire : infection des voies respiratoires, toux, dyspnée et épistaxis;

Peau : éruption cutanée, 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. De plus, des cas isolés d'extrasystoles, d'arthralgie, de myalgies et de paresthésies, des réactions d'hypersensibilité (comme l'urticaire), des élévations des enzymes hépatiques, de la confusion et de l'insomnie ont été rapportés, mais il n'a pas été possible d'établir un lien catégorique avec la fêlodipine.

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.

Effets indésirables du composant ramipril :

Les effets indésirables suivants peuvent se manifester au cours du traitement par le ramipril :

Organisme entier : œdème périphérique, asthénie, éruption cutanée, réactions anaphylactoïdes, et œdème de Quincke.

Appareil cardiovasculaire : hypotension symptomatique, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, syncope, angine de poitrine, arythmie, douleur thoracique, palpitations, infarctus du myocarde, tachycardie, sténose vasculaire, troubles vasculaires cérébraux (y compris accident ischémique cérébral), perturbation de la régulation orthostatique, exacerbation des troubles de la perfusion due aux sténoses vasculaires.

Appareil respiratoire : toux accrue, congestion nasale, sinusite, bronchite, bronchospasme (y compris aggravation de l'asthme).

SNC : anxiété, amnésie, confusion, convulsions, dépression, étourdissements, fatigue, baisse de l'acuité auditive, perte de l'ouïe, insomnie, nervosité, névralgie, neuropathie, paresthésie, polynévrite, troubles du sommeil, somnolence, acouphène, tremblements, vertiges, troubles de la vue (y compris vision brouillée), sensation de brûlure (touchant principalement la peau du visage et des extrémités), altération de l'odorat, altération de la psychomotricité (réactions défaillantes), troubles de l'attention, troubles de l'équilibre, sensation de tête légère, agitation, précipitation ou intensification du phénomène de Raynaud.

Peau : réactions apparentes d'hypersensibilité (se manifestant par de l'urticaire, du prurit ou une éruption cutanée, accompagnés ou non de fièvre), photosensibilité, purpura, érythème polymorphe, pemphig et syndrome de Stevens-Johnson. Œdème de Quincke ayant une issue fatale

(l'obstruction des voies aériennes causée par l'œdème de Quincke peut mettre la vie en danger et, rarement, les cas graves peuvent connaître une issue fatale).

De plus, les réactions cutanées ou muqueuses suivantes peuvent se manifester : éruption maculopapuleuse, exanthème maculopapuleux, exanthème psoriasiforme, érythrodermie ou dermatite exfoliatrice, exacerbation du psoriasis, exanthème lichéniforme, exanthème et énanthème pemphigoïdes, alopecie réversible et nécrolyse épidermique toxique ou onycholyse.

Appareil digestif : insuffisance hépatique, ictère cholestatique, hépatite (ayant connu une issue fatale dans des cas très exceptionnels), douleurs abdominales (s'accompagnent quelques fois de changements enzymatiques laissant croire à une pancréatite), douleurs abdominales hautes, pancréatite (ayant connu une issue fatale dans des cas très exceptionnels), élévation des concentrations d'enzymes pancréatiques, diminution de l'appétit, anorexie, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, glossite, stomatite aphteuse, gastrite, œdème de Quincke touchant les intestins, troubles digestifs, dyspepsie, dysphagie, gastro-entérite, nausées, pyalisme, altération du goût, vomissements, gêne abdominale. Des lésions hépatiques (y compris une insuffisance hépatique aiguë) peuvent survenir dans des cas isolés.

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort du patient.

Fonction rénale : altération de la fonction rénale, oligurie et insuffisance rénale aiguë. Élévation des concentrations de l'azote uréique sanguin (BUN) et de la créatinine sérique. Dans de rares cas, une aggravation d'une protéinurie préexistante (bien qu'en général les inhibiteurs de l'ECA diminuent la protéinurie) ou une augmentation du débit urinaire (liée à une amélioration du rendement cardiaque) peuvent survenir.

Sang : agranulocytose, leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie, pancytopenie, dépression médullaire osseuse et anémie hémolytique.

Autres : arthralgie, arthrite, dyspnée, œdème, épistaxis, impuissance, impuissance érectile passagère, augmentation de la transpiration, malaise, myalgie, gain pondéral, conjonctivite, crampes musculaires, baisse de la libido, perte du goût, humeur dépressive et gynécomastie.

On a rapporté un syndrome se manifestant par des symptômes tels que la fièvre, la vasculite, la myalgie, l'arthralgie ou l'arthrite, la présence d'anticorps antinucléaires, une vitesse de sédimentation des hématies élevée, une éosinophilie et une leucocytose. On peut aussi voir apparaître une éruption cutanée, de la photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques.

Épreuves de laboratoire

Élévation des concentrations de créatinine et de l'azote uréique sanguin (BUN), diminution de la numération érythrocytaire, du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite, hyponatrémie, élévation de la glycémie et des concentrations des enzymes hépatiques, de la bilirubine sérique et de l'acide urique, protéinurie et augmentation marquée de la concentration sérique de potassium.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Jusqu'à présent, aucun cas de surdosage avec Altace Plus Felodipine (félodipine + ramipril) n'a été rapporté chez l'humain. Compte tenu de l'absence d'expérience clinique sur le surdosage, voici un synopsis de l'expérience acquise avec les composants individuels.

Ramipril :

Symptômes : On possède peu de données sur le surdosage par le ramipril chez l'humain. On a rapporté 2 cas de surdosage.

Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive (accompagnée d'une hypotension marquée et d'un état de choc), une bradycardie, des déséquilibres électrolytiques et une insuffisance rénale.

Prise en charge : Dans le cas d'un surdosage par le ramipril, il est probable que celui-ci se manifeste, sur le plan clinique, par des symptômes attribuables à une hypotension grave que l'on doit normalement traiter par remplissage vasculaire en injectant par voie intraveineuse un soluté physiologique salé. On ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.

Les principales mesures de détoxication consistent notamment en un lavage gastrique et en l'administration d'agents adsorbants ou de sulfate de sodium (si possible dans les 30 minutes suivant l'ingestion). En présence d'hypotension, on doit envisager l'administration d'un antagoniste α_1 -adrénergique (p. ex., norépinéphrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide), laquelle n'est généralement offerte que par quelques laboratoires de recherche, en plus d'assurer la correction des déficits hydrique et sodique.

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'efficacité de la diurèse osmotique, de la modification du pH urinaire, de l'hémofiltration ou de la dialyse pour accélérer l'élimination du ramipril ou du ramiprilat de l'organisme. Si l'on considère malgré tout recourir à la dialyse ou à l'hémofiltration, se reporter à la section PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse.

Félodipine :

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

Prise en charge : En cas de surdosage connu, le charbon activé peut être utilisé. S'il survient une hypotension grave, il faut amorcer un traitement symptomatique. Les patients doivent être placés en décubitus dorsal, les jambes surélevées. 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. L'élimination de la fêlodipine par hémodialyse n'a pas été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie doit être individualisée. Une association fixe n'est pas recommandée pour le traitement initial. La dose d'Altace Plus Felodipine (fêlodipine + ramipril) doit être déterminée après ajustement des composants individuels distincts du médicament. Les comprimés Altace Plus Felodipine ne doivent être ni fractionnés, ni broyés, ni mastiqués. Les comprimés ne doivent pas être administrés avec un repas riche en glucides ou en gras (voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

Une fois que la dose de chaque composant a été ajustée correctement conformément à la description ci-dessous, Altace Plus Felodipine peut être substitué aux médicaments individuels si l'association fixe permet d'assurer la dose et la fréquence requises (voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE, Hypotension).

Altace Plus Felodipine est offert en comprimés dosés à 2,5 + 2,5 mg et à 5,0 + 5,0 mg (fêlodipine à libération prolongée + ramipril).

Fêlodipine : La dose de départ de fêlodipine recommandée en monothérapie est habituellement de 5 mg, 1 fois par jour. 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 réponse tensionnelle plus marquée, mais 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 risquent de présenter des concentrations plasmatiques élevées de fêlodipine. 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 la section PRÉCAUTIONS - Usage chez les personnes âgées).

Usage chez les insuffisants hépatiques : Les insuffisants hépatiques risquent de présenter des concentrations plasmatiques élevées de fêlodipine. 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 la section PRÉCAUTIONS - Usage chez les insuffisants hépatiques).

Ramipril : La posologie du ramipril doit être individualisée. Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte des antihypertenseurs que le patient a reçus peu de temps auparavant, de l'ampleur de l'élévation de la tension artérielle et de la teneur en sel de son régime alimentaire. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs utilisés en association avec le ramipril.

Monothérapie : Chez les patients qui ne prennent pas de diurétique, on recommande de commencer le traitement par le ramipril à raison de 2,5 mg, 1 fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les changements de la tension artérielle obtenus, généralement à intervalles d'au moins 2 semaines. La plage posologique habituelle se situe entre 2,5 et 10 mg, 1 fois par jour. La dose quotidienne ne doit pas excéder 20 mg.

Chez certains patients traités 1 fois par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut évaluer ce phénomène en mesurant la tension artérielle juste avant l'administration du médicament afin de déterminer si la tension artérielle est maîtrisée de façon satisfaisante durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager l'administration de la même dose quotidienne totale, répartie en 2 prises égales, ou une augmentation de la dose. Si l'administration du ramipril en monothérapie ne suffit pas à maîtriser la tension artérielle, on peut ajouter un diurétique au traitement. Il peut être possible ensuite de diminuer la dose du ramipril.

Traitement diurétique concomitant : Une hypotension symptomatique peut survenir occasionnellement après l'administration de la dose de départ de ramipril et elle est plus susceptible de se produire chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique concomitant. Si possible, il faut arrêter l'administration du diurétique durant 2 ou 3 jours avant de commencer le traitement par le ramipril afin de diminuer le risque d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE). S'il est impossible d'interrompre le traitement diurétique, il faut administrer une dose de départ de 1,25 mg de ramipril et exercer une étroite surveillance médicale durant plusieurs heures et jusqu'à ce que la tension artérielle soit stabilisée. La posologie du ramipril doit par la suite être ajustée (tel que nous l'avons décrit ci-dessus) jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

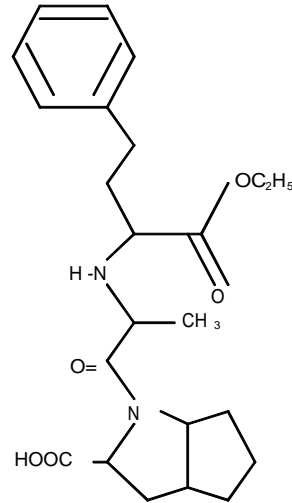
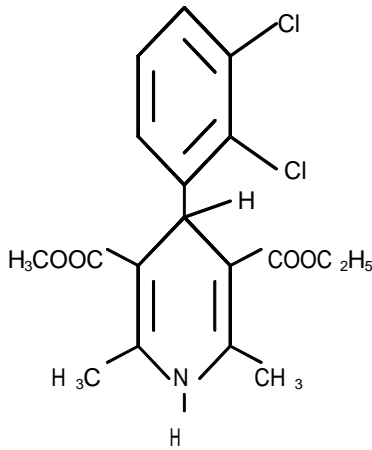
Utilisation en présence d'insuffisance rénale : Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à $40 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (créatinine sérique supérieure à 2,5 mg/dL), on recommande de commencer le traitement par une dose de départ de ramipril de 1,25 mg, 1 fois par jour. La posologie peut être ajustée à la hausse jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à ce qu'on atteigne la dose quotidienne totale maximale, soit 5 mg. Chez les patients souffrant d'une dysfonction rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à $10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale de 2,5 mg.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutiques

Dénomination commune : fêlodipine à libération prolongée et ramipril

Formule développée :



Formule moléculaire :

fêlodipine: C₁₈H₁₉Cl₂NO₄

ramipril: C₂₃H₃₂N₂O₅

Poids moléculaire :

fêlodipine: 384,26

ramipril: 416,52

Nom chimique :

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

ramipril : 2-[N-[(S)-1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl]-L-alanyl]- (1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-acide carboxylique

Description :

La fêlodipine est une poudre cristalline, légèrement jaunâtre et non hygroscopique dont le point de fusion se situe entre 142 °C et 145 °C. 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.

Le ramipril est une poudre cristalline, blanche ou blanc cassé, dont le point de fusion se situe entre 105 °C et 112 °C, légèrement soluble dans l'eau, et franchement soluble dans l'éthanol et le méthanol.

Composition

Les comprimés Altace Plus Felodipine dosés à 2,5 mg + 2,5 mg contiennent 2,5 mg de félo­dipine à libération prolongée et 2,5 mg de ramipril. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer, lactose anhydre, amidon de maïs, cellulose microcristalline, paraffine, polyéthylène­glycol, huile de ricin hydrogénée polyoxy 40, gallate de propyle, silicate d'aluminium et de sodium, fumarate de stéaryle sodique et dioxyde de titane.

Les comprimés Altace Plus Felodipine dosés à 5 mg + 5 mg contiennent 5 mg de félo­dipine à libération prolongée et 5 mg de ramipril. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer, lactose anhydre, amidon de maïs, cellulose microcristalline, paraffine, polyéthylène­glycol, huile de ricin hydrogénée polyoxy 40, gallate de propyle, silicate d'aluminium et de sodium, fumarate de stéaryle sodique et dioxyde de titane.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les comprimés Altace Plus Felodipine entre 15 °C et 30 °C . Protéger de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES

Altace Plus Felodipine se présente sous la forme d'un comprimé rond et biconvexe pelliculé, à deux couches, l'une contenant la félo­dipine dans une matrice gélifiée à libération prolongée et l'autre, contenant le ramipril à dissolution rapide.

Altace Plus Felodipine dosé à 2,5 mg + 2,5 mg

Un comprimé de couleur abricot, rond et biconvexe, à deux couches et pelliculé, portant une inscription d'un côté, et de l'autre, le chiffre 2,5 mg, contient 2,5 mg de félo­dipine à libération prolongée et 2,5 mg de ramipril.

Altace Plus Felodipine dosé à 5 mg + 5 mg

Un comprimé brun-rougeâtre, rond et biconvexe, à deux couches et pelliculé, portant d'un côté une inscription, et de l'autre, le chiffre 5 mg, contient 5 mg de félo­dipine à libération prolongée et 5 mg de ramipril.

Les comprimés sont offerts dans les deux teneurs en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de polyéthylène de 100, 300 ou 500 comprimés.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Votre médecin vous a prescrit un nouveau médicament qui aide à maîtriser votre tension artérielle. Altace Plus Felodipine est l'association de deux médicaments distincts (la fêlodipine et le ramipril). La fêlodipine appartient à un groupe de médicaments appelés « bloqueurs des canaux calciques » ou encore « antagonistes du calcium ». Le ramipril appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » ou inhibiteurs de l'ECA.

Prière de lire ce dépliant avec attention. Les conseils qu'il contient ne doivent cependant pas remplacer ceux que vous a donnés 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 Altace Plus Felodipine.**

Qu'est-ce que l'hypertension ?

L'hypertension est le terme médical qui désigne la haute pression. Lorsque votre sang circule dans les vaisseaux sanguins, il exerce une pression contre leur paroi, un peu comme l'eau contre la paroi d'un tuyau d'arrosage. Quand la pression artérielle est élevée (comme c'est le cas de la pression de l'eau, quand le bec du tuyau d'arrosage est fermé), le cœur et les vaisseaux sanguins peuvent subir des lésions.

Même s'il est possible que vous ne ressentiez aucun symptôme pendant des années, l'hypertension peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, une maladie rénale et d'autres maladies graves.

Les causes de l'hypertension

Dans la plupart des cas, on ne connaît pas la cause exacte de l'hypertension, mais on sait que plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque d'avoir la maladie.

Antécédents familiaux : L'hypertension, comme plusieurs autres maladies, peut toucher plus particulièrement certaines familles. Si vos parents souffrent d'hypertension, vos chances d'en être vous-même atteint sont plus élevées.

Âge : Le risque d'hypertension augmente avec l'âge.

Race : En Amérique du Nord, le risque d'hypertension est plus élevé chez les personnes de race noire que chez celles de race blanche.

Diabète : Les personnes diabétiques sont exposées à un risque plus élevé d'hypertension que les personnes qui n'ont pas de diabète.

Poids : Le risque d'hypertension artérielle est plus élevé chez les personnes qui ont un excès de poids.

Alcool : La consommation excessive d'alcool augmente le risque d'hypertension, d'accident vasculaire cérébral et de maladie rénale.

Mode de vie sédentaire : Un mode de vie inactif peut favoriser l'hypertension.

Tabac : Même si le fait de fumer n'est pas une cause directe d'hypertension, le fait de fumer une cigarette augmente temporairement la tension artérielle. Le tabagisme augmente aussi le risque de maladie du cœur chez les personnes atteintes d'hypertension.

Bien maîtriser votre tension artérielle

Votre médecin vous a prescrit Altace Plus Felodipine pour réduire votre tension artérielle. Pour ce faire, Altace Plus Felodipine dilate les vaisseaux sanguins, un peu comme le fait d'ouvrir le bec d'un tuyau d'arrosage fait baisser la pression de l'eau. Il ne permet pas cependant de guérir la maladie dont vous souffrez.

Il faut plus qu'un simple médicament pour abaisser la tension artérielle. Discutez avec votre médecin des facteurs de risque associés à votre mode de vie. Vous aurez peut-être à modifier certaines de vos habitudes quotidiennes pour garder votre tension artérielle basse.

Comment et quand prendre ce médicament

Vous pouvez prendre votre médicament avec un repas, ou non. Il est important de prendre le médicament à la même heure de la journée comme vous l'a prescrit votre médecin. Évitez de boire du jus de pamplemousse pendant que vous prenez Altace Plus Felodipine, car ce type de jus peut augmenter la quantité de félodipine dans l'organisme.

Prenez votre comprimé Altace Plus Felodipine entier avec un verre d'eau. Il ne faut pas broyer, ni sucer le comprimé.

Essayez de prendre Altace Plus Felodipine 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.

Altace Plus Felodipine doit se prendre 1 seule 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.

N'oubliez pas que l'hypertension est une maladie à long terme, qui ne cause pas de symptôme. Ce n'est pas parce que vous vous sentez bien que vous pouvez arrêter de prendre votre médicament. Si vous arrêtez, des complications graves de la maladie peuvent survenir. Vous devez donc continuer à prendre votre médicament régulièrement, comme votre médecin vous l'a prescrit.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose d'Altace Plus Felodipine et que vous vous en rappelez moins de 12 heures plus tard, prenez-la dès que possible. 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 d'Altace Plus Felodipine pour compenser l'oubli d'un comprimé. Si vous n'êtes pas certain, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre mode de vie

Votre mode de vie est un élément de votre traitement aussi important que votre médicament. En collaborant avec votre médecin, vous pouvez contribuer à réduire le risque de complications sans trop avoir à modifier votre mode de vie.

Ensemble, vous pourrez déterminer les mesures qui s'appliquent à votre cas.

Alimentation : De façon générale, évitez les aliments gras et ceux à teneur élevée en sel ou en cholestérol.

Exercice : Faites régulièrement de l'exercice. Vous pourrez maîtriser votre poids plus facilement, vous aurez plus d'énergie, et c'est aussi une bonne façon de gérer le stress. Si vous ne faites pas régulièrement de l'exercice, assurez-vous de discuter d'un programme de conditionnement physique avec votre médecin.

Tabac : Arrêtez de fumer.

Alcool : Éviter les boissons alcoolisées jusqu'à ce que vous en ayez discuté avec votre médecin. La consommation d'alcool peut causer un effet négatif sur la tension artérielle et augmenter les risques d'étourdissements et d'évanouissement.

Effets secondaires

En plus de leurs effets bénéfiques, tous les médicaments, y compris Altace Plus Felodipine, peuvent causer des effets indésirables, notamment des maux de tête, de la toux, des bouffées de chaleur ou une sensation de chaleur, un gonflement des chevilles, des étourdissements, des maux de dos ou des nausées. Lorsque vous aurez pris votre première dose d'Altace Plus Felodipine, vous aurez peut-être des étourdissements ou une « sensation de tête légère » ou de fatigue parce que votre tension artérielle a été trop abaissée. Ces effets indésirables peuvent disparaître quand votre organisme se sera habitué au médicament. S'ils persistent, parlez-en à votre médecin. Il faudra peut-être diminuer la dose de votre médicament ou changer de médicament.

En cas de transpiration excessive, de diarrhée ou de vomissements, il est possible que vous perdiez beaucoup d'eau et que votre tension artérielle devienne trop basse. Consultez votre médecin.

L'œdème de Quincke est un effet indésirable grave, bien que rare. Il se caractérise par l'enflure de la bouche, des lèvres, de la langue, des yeux et de la gorge, ou par de la difficulté à avaler ou à respirer. **Si vous notez de l'enflure ou une douleur dans ces régions, informez-en votre médecin sans tarder. Vous devez également communiquer avec lui si vous souffrez de fièvre, d'éruptions cutanées ou de démangeaisons inexpliquées.**

Des personnes différentes réagissent différemment aux médicaments. Le fait que certains patients aient subi certains effets secondaires ne signifie pas que vous les aurez aussi. Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien pour lui dire comment vous vous sentez en prenant Altace Plus Felodipine. Ne prenez pas vous-même la décision de cesser de prendre Altace Plus Felodipine.

Mises en garde et précautions importantes

Altace Plus Felodipine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Altace Plus Felodipine, cessez de prendre votre médicament et communiquez le plus rapidement possible avec votre médecin.

Informez votre médecin

Avant de prendre Altace Plus Felodipine, assurez-vous d'avoir informé votre médecin :

- si vous prenez d'autres médicaments, que ce soit sur ordonnance ou en vente libre Ceci est particulièrement important si vous prenez des diurétiques (médicaments pour vous aider à uriner) ou tout autre type de médicament pour faire baisser la tension artérielle dont l'effet peut s'additionner à celui d'Altace Plus Felodipine. Vous ne devez prendre aucun substitut de sel, supplément potassique ou médicament contenant du potassium sans demander l'avis de votre médecin.
- si vous souffrez d'autres maladies que l'hypertension. La présence d'autres problèmes médicaux peut affecter l'usage d'Altace Plus Felodipine. Assurez-vous d'informer votre médecin de vos problèmes de santé, en particulier s'il s'agit de diabète, de maladie du foie, de maladie des reins, ou de maladies du cœur ou des vaisseaux sanguins.
- si vous êtes traité pour d'autres maladies par d'autres médecins. Certains médicaments peuvent avoir des effets négatifs sur d'autres. Si vous devez subir une chirurgie, même dentaire, informez le dentiste ou le médecin que vous prenez ce médicament.
- **si vous êtes enceinte, vous avez l'intention de le devenir, ou vous allaitez.** La prise d'Altace Plus Felodipine pendant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé et même causer sa mort. Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte. Si vous le devenez pendant que vous prenez Altace Plus Felodipine, vous devez cesser de prendre votre médicament et en aviser votre médecin le plus rapidement possible. Il se peut qu'Altace Plus Felodipine passe dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter si vous prenez Altace Plus Felodipine.
- si vous risquez d'être allergique à Altace Plus Felodipine (féلودipine et/ou ramipril) y compris à l'un des ingrédients non médicinaux entrant dans sa composition (hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, huile de ricin, gallate de propyle, silicate d'aluminium et de sodium, fumarate de stéaryle sodique, oxyde de fer, dioxyde de titane, paraffine).
- Une fois que vous aurez commencé à prendre Altace Plus Felodipine, vous devez informer votre médecin de tout symptôme inexplicable que vous ressentez, comme de la fièvre, une éruption cutanée, des démangeaisons, des signes d'infection, des symptômes de type viral, des symptômes pseudo-grippaux, de la toux, un mal de gorge, des douleurs abdominales, une perte d'appétit, une humeur triste ou une jaunisse.

Quelques précautions à prendre

Tenez Altace Plus Felodipine 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. S'il s'agit de petites quantités, vous pouvez les jeter dans la toilette ou encore demander conseil à votre pharmacien.

Consultez votre médecin si vous avez l'intention de consommer de l'alcool (y compris le vin avec les repas) pendant que vous prenez Altace Plus Felodipine; 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 Altace Plus Felodipine 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 décidez pas de vous-même de cesser de prendre vos comprimés Altace Plus Felodipine sans avoir d'abord consulté votre médecin.**

Comment conserver Altace Plus Felodipine

Bien que les comprimés Altace Plus Felodipine soient protégés par la plaquette alvéolée, il est préférable de conserver l'emballage au sec, à une température ambiante. Ne gardez pas Altace Plus Felodipine dans la salle de bain. **Tenez Altace Plus Felodipine 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.

N'oubliez pas

Prenez ce médicament en suivant les instructions de votre médecin.

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 d'Altace Plus Felodipine.

PHARMACOLOGIE

RAMIPRIL

Étude	Espèce	N ^{bre} par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
MODE D'ACTION					
Inhibition de l'effet hypertensif de l'angiotensine I après l'administration orale de ramipril	rat chien	6 3	orale orale	0,1 0,3 1,0 mg/kg	On a observé une inhibition proportionnelle à la dose qui a duré plus de 6 heures.
Effet du prétraitement par le ramipril sur les changements de la TA induits par l'administration i.v. d'angiotensine I, d'angiotensine II et de sympathomimétiques	rat	5 ou 6	orale	1,0 mg/kg	Les effets de l'angiotensine I et des sympathomimétiques à action indirecte sont inhibés, alors que les effets de l'angiotensine II et des sympathomimétiques à action directe ne sont pas altérés par le ramipril
Effet du ramipril sur des chiens présentant un déficit sodique (provoqué par l'administration de furosémide)	chien	6	orale	10 mg/kg	L'augmentation de l'activité rénine plasmatique induite par le ramipril est accrue par le furosémide; le ramipril n'a pas d'effet sur la fréquence cardiaque
Inhibition in vitro de l'ECA par le ramipril	poumon de lapin		in vitro		CI50 = 26 ± 8 nmol/L
Effet du ramipril et du captopril sur le débit sanguin rénal, la résistance du système vasculaire rénal et la tension artérielle	rat	5	intra-artérielle	0,1 mg/kg	Le ramipril a causé une augmentation du débit sanguin rénal et une diminution de la résistance du système vasculaire rénal plus importantes que celles observées lors de l'administration d'une dose 10 fois plus élevée de captopril; cela sans la baisse de la TA générale, observée avec le ramipril.
EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE					
Rats spontanément hypertendus	rat	5	orale	1 mg/kg (aiguë) 0,01; 0,1; 1 et 10 mg/kg/jour (5 semaines)	Baisses significatives de la TA (toutes doses confondues) qui ont persisté durant 2 semaines (administration prolongée) et 72 h (administration à court terme)
Hypertension périnéphrétique rénale (pas d'augmentation de l'activité rénine plasmatique)	chien	5	oral	10 mg/kg (aiguë) 1 mg/kg/jour (5 jours)	Diminution significative de la tension artérielle générale
Hypertension provoquée par installation d'une pince sur l'un des 2 reins (2 reins, 1 pince)	rat	8	oral	1 et 10 mg/kg (aiguë)	Retour à la normale des chiffres tensionnels
Libération d'un pédicule rénal obstrué	rat	6	oral	0,1 mg/kg (aiguë)	Aucune hypertension

FÉLODIPINE

La fêlodipine appartient à la classe des dihydropyridines. 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 µmol/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 µmol/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 s'atténue 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 µmol/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.

RAMIPRIL + FÉLODIPINE

Étude	Espèce	N ^{bre} par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg (R= ramipril; F= féلودipine)	Résultats
MODE D'ACTION					
Effet de la féلودipine sur l'effet salidiurétique du ramipril	chien	4-5 M	orale	R+F 10 + 0,5 R+F 10 + 5	Les effets diurétiques et natriurétiques du ramipril sont neutralisés par l'association de féلودipine à 5 mg/kg
Effets sur l'excrétion urinaire, la clairance rénale et l'activité rénine plasmatique chez le chien	chien	4-6 M	orale	R+F 10 + 0,5 R+F 10 + 5	La féلودipine n'a pas modifié l'excrétion urinaire de l'urine, du Na ⁺ , du K ⁺ ni le taux de filtration glomérulaire, le débit plasmatique rénal, la clairance osmolaire et l'activité rénine plasmatique après le traitement préalable par le ramipril.
EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE					
Effets aigus sur la réponse de la TA et de la fréquence cardiaque chez des rats spontanément hypertendus	rat	6-20 M	orale	F+R 3 + 1 F+R 10 + 1	L'administration concomitante de ramipril n'a pas eu d'effet synergique aigu sur les effets exercés par la féلودipine
Effets de longue durée sur la TA, la fréquence cardiaque et les solutés sériques chez des rats spontanément hypertendus	rat	15 M	orale	F+R 1 + 1 F+R 3 + 1	L'administration concomitante de ramipril a produit des effets synergiques sur la tension artérielle sans causer d'effets indésirables supplémentaires.

**Pharmacocinétique
RAMIPRIL**

Paramètre de l'étude (après administration orale de ramipril)	Résultats		
	Rat (2 mg/kg)	Chien (2 mg/kg)	Humain (10 mg)
Absorption gastro-intestinale de ramipril marqué au C ¹⁴	56 %	43 %	56 %
Concentrations sanguines maximales de radioactivité	0,5 h	0,5 à 1 h	0,3 h
t _{1/2} plasmatique de radioactivité	0,6 h	1,0 et 3,8 h (diphasique)	0,5 et 2,9 h (diphasique)
Distribution de la radioactivité	Forte concentration dans le foie, les reins et les poumons. Concentration totale pour le fœtus : 0,05 % dans le lait maternel : 0,25%	-	-
Liaison aux protéines sériques (plage de concentrations de 0,01 à 10 µg/mL)	ramipril : - ramiprilate : 41 %	ramipril : 72 % ramiprilate : 47 %	ramipril : 73 % ramiprilate : 56 %
Métabolisme	Ramipril métabolisé en ramiprilate	Ramipril métabolisé en ramiprilate et en dicétopipérazines inactives	
Excrétion de la radioactivité	urine : 26 % fèces : 71 % t _{1/2} (les 2) : 1,6 à 4,8 h et 23 à 42 h	urine : 15 % t _{1/2} : 9,3 h fèces : 79 % t _{1/2} : 8 h	urine : 56 % t _{1/2} : 7,2 et 127 h fèces : 40 % t _{1/2} : 11 et 110 h

FÉLODIPINE

La fêlodipine 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 fêlodipine (150 µmol/kg) produit une biodisponibilité de presque 100 %.

Après l'administration de doses intraveineuses, les courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps de la fêlodipine 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 fêlodipine 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 fêlodipine 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 fêlodipine 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 fêlodipine est l'oxydation en analogue correspondant de la pyridine dépourvu 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

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Ramipril			
Souris	Mâle	orale	10 933
Souris	Femelle	orale	10 048
Rat	Mâle	orale	> 10 000
Rat	Femelle	orale	> 10 000
Chien	Mâle	orale	> 1000
Souris	Mâle	intraveineuse	1194
Souris	Femelle	intraveineuse	1158
Rat	Mâle	intraveineuse	688
Rat	Femelle	intraveineuse	609
Féلودipine			
Souris	Mâle	orale	240
Souris	Femelle	orale	264
Rat	Mâle	orale	2390
Rat	Femelle	orale	2250
Souris	Mâle	intraveineuse	8,6
Souris	Femelle	intraveineuse	10,4
Rat	Mâle	intraveineuse	6,8
Rat	Femelle	intraveineuse	6,4
Ramipril + féلودipine			
Souris	Mâle/femelle	orale	□ 500
Rat	Mâle/femelle	orale	1987*
Rat	Mâle/femelle	orale	> 2000

* administré dans un rapport de 1 pour 2 (ramipril/féلودipine)

La DL_{50} de l'association (ramipril + f elodipine) est réduite proportionnellement à la réduction du contenu en f elodipine, ce qui démontre que la toxicité de l'association est largement déterminée par la f elodipine. Avec l'association, les morts sont survenues dans les 24 heures chez la souris et jusqu'à 7 jours plus tard chez le rat. Les signes cliniques de toxicité se sont exprim es par une motilité réduite et une respiration accélérée. Une altération du pelage, une décoloration brun-rougeâtre autour de la gueule et du nez et du ptyalisme ont été observ es chez le rat recevant l'association ramipril + f elodipine dans un rapport de 1 pour 1. On n'a pas observ e de changement morphologique macroscopique li e aux médicaments au terme de la p eriod e de suivi chez ces animaux. Les rats qui avaient reçu l'association dans un rapport de 1 pour 2 ont aussi montré des fentes palpébrales rougeâtres, encroûtées ou rétrécies et des zones rouges de la muqueuse de l'intestin grêle ou du caecum, indiquant une plus grande toxicité de l'association dans ce rapport.

Toxicité chronique

Ramipril

Espèce	Durée du traitement	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
Souris	28 jours 90 jours	2 M, 2 F 3 M, 3 F	orale	1000	Diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation du taux de réticulocytes et hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire.
Rat	30 jours	10 et 15 M 10 et 15 F	orale	2,5; 80; 2500	Toutes les doses : baisse du poids corporel, diminution du poids du foie, augmentation du poids des reins. 80 et 2500 mg/kg/jour : diminution du poids du cœur. 2500 mg/kg/jour : diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite et de la concentration de bilirubine; augmentation de l'azote uréique du sang (BUN).
Rat	3 mois	10 et 15 M 10 et 15 F	orale	2,5; 80; 500	Toutes les doses : diminution des concentrations de chlorure et d'AST, augmentation de la concentration de phosphore et de l'azote uréique du sang (BUN). 80 mg/kg/jour : diminution du poids du cœur, du foie et de la prostate, augmentation du poids des reins, atrophie de certains segments des tubules rénaux et augmentation de la créatinine sérique. 500 mg/kg/jour : diminution du poids corporel et du poids du cœur, augmentation du poids des reins et des surrénales. Diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite et augmentation de la concentration de bilirubine. Augmentation du nombre de segments atrophies des tubules rénaux. Nécrose modérée de la muqueuse gastrique.
Rat	3 mois	10 M 10 F	orale	500; 1/3 solution de Ringer à boire	Augmentation du nombre de segments atrophies des tubules rénaux.
Rat	6 mois	10 et 20 M 10 et 20 F	orale	0,1; 0,25; 3,2; 40; 500	Toutes les doses : augmentation de la bilirubine sérique, diminution du poids du cœur. 40 et 500 mg/kg/jour : augmentation du poids des reins, diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation de l'azote uréique du sang (BUN). Atrophie du tube contourné distal, formation de coussinets fibro-musculaires de nature non proliférative dans la tunique musculaire muqueuse de l'estomac.
Rat	6 mois	20 M 20 F	orale	3,2; 40; 500; 1/3 solution de Ringer à boire	Toutes les doses : formation de coussinets fibro-musculaires ou solitaires dans la tunique musculaire muqueuse du fundus de l'estomac.
Rat	18 mois	20 et 25 M 20 et 25 F	orale	0,25; 3,2; 40; 500	De 3,2 à 500 mg/kg/jour : coussinets fibro-musculaires dans la muqueuse du fundus de l'estomac, atrophie focale du cortex rénal, en partie accompagnée de kystes. 40 et 500 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, présence de cellules épithéliales dans l'urine, diminution du poids du cœur et augmentation du poids des reins et des surrénales.
Chien	30 jours	2 M, 2 F	orale	3,2; 32	Aucun signe de pathologie.
Chien	3 mois	3 et 4 M 3 et 4 F	orale	3,2; 32; 320	320 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, altération de l'érythropoïèse et hyperplasie juxtaglomérulaire.
Chien	6 mois	6 M, 6 F	orale	3,2; 32; 320	32 mg/kg/jour : anémie, hyperplasie juxtaglomérulaire. 320 mg/kg/jour : diminution du poids corporel, augmentation de l'azote uréique du sang

					(BUN) et de la créatinine sérique, atrophie du tube contourné distal avec infiltration lymphocytaire, anémie et hyperplasie juxtaglomérulaire.
Chien	12 mois	6 M, 6 F	orale	2,5; 25; 250	Toutes doses : diminution du poids corporel. 25 et 250 mg/kg/jour : anémie et leucopénie, altération de l'érythropoïèse, augmentation des dépôts d'hémossidérine dans le foie et la rate, hyperplasie juxtaglomérulaire. 250 mg/kg/jour : augmentation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique.
Singe	6 mois	4 et 5 M 4 et 5 F	orale	0,5; 16; 500	16 et 500 mg/kg/jour : élévation de l'azote uréique du sang (BUN), hyperplasie juxtaglomérulaire et diminution du poids corporel. 500 mg/kg/jour : diarrhée, anémie, élévation de la créatinine sérique, présence de quelques cylindres, leucocytes et cellules épithéliales urinaires.
Singe	6 mois	5 M 5 F	orale	2; 8	Aucun signe de pathologie.

Féلودipine

Espèce	Durée du traitement	Nbre d'animaux / groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Morts/groupe		Effet
					M	F	
Rat	1 mois	6 M, 6 F	orale	0 2 5,8 19,2 57,6 192	1	6	Avec la dose de 57,6 mg/kg/jour, une hyperémie s'est manifestée sous la forme d'une rougeur des muqueuses, du nez et des oreilles. Baisse de la consommation moyenne 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	5 semaines	10 M, 10 F	orale	0 2 10 50 180	5	9	Le groupe recevant 50 mg/kg/jour a présenté une baisse de la consommation moyenne 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. Une suppression du gain pondéral a été observée chez les mâles. Le groupe recevant 180 mg/kg/jour 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, ainsi qu'une hémato-poïèse dégénérative de la moelle osseuse.
Rat	6 mois	25 M, 25 F	orale	0 2 9,6 48,0	2 3	1 1	Hyperémie nette 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 la consommation moyenne 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 sériques 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. Seules les morts dans le

						groupe qui recevait la dose élevée ont été attribuées à la fêlodipine.
Rat	2 semaines	10 M, 10 F	i.v.	0 0,04 0,12 0,38		Les doses de 0,12 et de 0,38 mg/kg/jour 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 0,38 mg/kg/jour ont présenté un gain pondéral moindre au cours des 4 premiers jours de traitement.
Chien	1 mois	2 M, 2 F	orale	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 ST. Les mâles et les femelles qui prenaient les doses élevées ont présenté des hausses non significatives du poids du cœur et des reins.
Chien	2 fois/jour pendant 12 mois	5 M, 5 F	orale	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	2 fois/jour pendant 6 mois	3 M, 3 F	orale	0,38, 2 f.p.j. 1,2, 2 f.p.j. 2,3, 2 f.p.j.	1*	1* * La dose initiale élevée était de 3,8 mg/kg/jour. 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.

Ramipril + Félodipine

Durée du traitement	Espèce	Nbre d'animaux / groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
3 mois	Rat	15 M, 15 F	orale	2; 20; 200	<p>2 à 200 mg/kg/jour : augmentation du rapport poids reins/poids total (M)</p> <p>20 et 200 mg/kg/jour : diminution des érythrocytes (M); augmentation de l'urée (M); augmentation du rapport poids reins/poids total (F), augmentation du poids des surrénales (M)</p> <p>200 mg/kg/jour : diminution de la consommation d'aliments et du poids corporel; flancs creusés, altération du pelage, raideur de la démarche, rétrécissement des fentes palpébrales, nez rouge et encroûté, hypothermie, ptyalisme; diminution des érythrocytes, du taux de l'hémoglobine (M) et de l'hématocrite (M), augmentation de l'urée, de la créatinine (F), du phosphore inorganique (F), du glucose (F); réduction du poids de l'hypophyse (F)</p>
90 jours	Singe	4 M, 4 F	orale	0,5; 4,0; 32	<p>Toutes les doses : diminution non significative du poids du thymus</p> <p>4,0 et 32 mg/kg/jour : diminution de la consommation de nourriture et d'eau, diminution des érythrocytes</p> <p>32 mg/kg/jour : diminution du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite; augmentation de la glycémie, du potassium, de l'urée et de la créatinine; diminution du calcium; du glucose et des corps cétoniques chez 1 animal; hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire</p>

Pouvoir carcinogène

RAMIPRIL

Il n'y a eu aucun signe d'effet carcinogène lorsque le ramipril a été administré durant 104 semaines à des souris NMRI à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour et à des rats Wistar à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour.

FÉLODIPINE

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.

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

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 morts qui sont survenues avant la fin et à la fin de l'étude afin d'évaluer le pouvoir 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 a indiqué 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).

Pouvoir mutagène

Le ramipril ne s'est pas révélé mutagène lors du test microbien de mutagénicité d'Ames, du test HGPRT dans les cellules V79, du test du micronoyau chez la souris et du test de synthèse d'ADN asynchrone (UDS) sur les cellules humaines A549. La féلودipine n'a montré aucun pouvoir mutagène.

Reproduction et tératologie

RAMIPRIL

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux/ groupe	Dose/voie d'administration (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Rat (Wistar)	32 M/32 F	5; 50; 500	M : 60 jours avant l'accouplement F : du 14 ^e jour avant l'accouplement jusqu'à la fin de la lactation	50 et 500 mg/kg/jour : élargissement du bassinnet du rein chez les parents, coloration brun pâle du tissu rénal et dilatation du bassinnet du rein chez les nouveau-nés. 500 mg/kg/jour : coloration blanc jaune et induration de la médullaire du rein chez les parents. Fertilité normale.
Rat (Wistar)	20 F	10; 100; 1000	Du 7 ^e au 17 ^e jour de la gestation	1000 mg/kg/jour : diminution de la consommation de nourriture chez les mères. Diminution du gain pondéral chez les petits. Région circulaire non ossifiée dans l'os sus-occipital chez 1 petit; difformité de l'omoplate droite chez 1 petit. Aucun effet tératogène.
Rat (Wistar)	20-30 F	0,32; 1,25; 5; 10; 100; 1000	Du 17 ^e jour de la gestation jusqu'au 21 ^e jour de la lactation	100 et 1000 mg/kg/jour : diminution du poids corporel gestationnel des petits; jusqu'au 21 ^e jour, élargissement du bassinnet du rein jusqu'à l'hydronéphrose avec coloration brun pâle de la médullaire et du cortex rénaux.
Rat (Sprague- Dawley)	20 F	100	Du 17 ^e jour de la gestation jusqu'au 21 ^e jour de la lactation	Chez les petits : élargissement du bassinnet du rein et coloration brun pâle du tissu rénal.
Lapin (himalayen)	15 F	0,4; 1; 2,5	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	0,4 mg/kg/jour : 1 avortement, 1 hernie diaphragmatique chez 1 fœtus. 1 mg/kg/jour : 1 avortement, 1 mise bas prématurée, mort de 2 animaux, aucun gain pondéral chez les animaux. Un fœtus mort avec possibilité d'hydrocéphalie. 2,5 mg/kg/jour : mort de 2 animaux, aucun gain pondéral chez les animaux, hernie diaphragmatique chez 1 fœtus, aplasie de la première cervicale et aplasie d'une vertèbre thoracique et d'une paire de côtes chez 1 fœtus.
Macaque (cynomolgus)	4-13F	5; 50; 500	Du 20 ^e au 25 ^e jour de la gestation	Toutes les doses : Aucun signe de tératogénèse. 5 mg/kg/jour : 2 avortements, 7 diarrhées, 2 vomissements, 10 pertes de poids. 50 mg/kg/jour : mort de 1 animal, 3 avortements, 7 diarrhées, 2 vomissements, 10 pertes de poids. 500 mg/kg/jour : mort de 3 animaux, 1 avortement, 4 pertes de poids, 4 vomissements, 4 diarrhées.

Reproduction et tératologie (suite) - **FÉLODIPINE**

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux /groupe	Dose/Voie d'administration (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Rat (Sprague-Dawley)	15 M/30 F	0; 3,8; 9,6; 26,9 orale	M : environ 11 semaines ¹ F : environ 10 semaines ¹ (Seg. I)	<u>Parents</u> : Prolongation de la parturition en fonction de la dose et travail difficile chez les animaux recevant 9,6 ou 26,9 mg/kg. <u>Portées</u> : Fréquence accrue en fonction de la dose des morts fœtales tardives et des morts postnatales précoces chez les animaux recevant 9,6 ou 26,9 mg/kg.
Rat (Sprague-Dawley)	20 F	0; 3,8; 9,6; 26,9 orale	du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation (Seg. II)	<u>Parents</u> : 26,9 mg/kg/jour : consommation d'aliments légèrement moindre pendant la période de traitement et légère réduction de gain pondéral vers la fin du traitement. <u>Portées</u> : Aucun signe d'effets embryotoxiques, tératogènes ou fœtotoxiques n'a pu être relié au traitement.
Rat (Sprague-Dawley)	20 F	0; 1,2; 3,8; 11,5 orale	du 15 ^e jour de gestation au 20 ^e jour post- partum (Seg. III)	<u>Parents</u> : 11,5 mg/kg/jour : légère prolongation de la gestation, parturition prolongée et travail difficile. Fréquence accrue de fœtus mort-nés et de morts postnatales précoces.
Lapin (Nouvelle-Zélande blanc)	5 F	0; 3,8; 9,6; 19,2 orale	du 6 ^e au 19 ^e jour de gestation (Seg. II) étude pilote	<u>Parents</u> : 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 la consommation d'aliments. <u>Portées</u> : 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	0; 1,2; 2,3; 4,6 orale	du 6 ^e au 19 ^e jour de gestation (Seg. II)	<u>Parents</u> : 1,2 mg/kg/jour : 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. 2,3 mg/kg/jour : 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 4,6 mg/kg. 4,6 mg/kg/jour : dépression, perte de poids, épaississement des tissus mammaires et mises bas prématurées comme indiqué ci-dessus. <u>Portées</u> : anomalies squelettiques en fonction de la dose observées dans les membres des fœtus de tous les groupes traités. 1,2 mg/kg/jour : petites phalanges distales du 4 ^e doigt des pattes de derrière. 2,3 mg/kg/jour : 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. 4,6 mg/kg/jour : 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.

Reproduction et tératologie (suite) - **FÉLODIPINE**

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux /groupe	Dose/Voie d'administration (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Lapin (Nouvelle-Zélande blanc)	15 F	0; 2; 3; 4; 6 orale	6 ^e au 18 ^e jour de gestation (Seg. II)	<p><u>Parents (2,3 mg/kg)</u> : consommation d'aliments réduite pendant les premiers jours de traitement; aussi observée chez les animaux recevant 4,6 mg/kg (effet relié à la dose). Suppression du gain pondéral pendant les premiers jours du traitement; aussi observée chez les animaux recevant 4,6 mg/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>Portées (2,3 mg/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, 2,3 et 4,6 mg/kg.</p> <p><u>Parents (4,6 mg/kg)</u> : diminution de la consommation 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> <p>-L'observation la plus persistante de signes non spécifiques après le début du traitement, surtout avec la dose de 4,6 mg/kg.</p> <p>-Incidence plus élevée de morts non accidentelles et d'avortements après le début du traitement.</p> <p><u>Portées (4,6 mg/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	0 4,6 4,6 4,6 orale	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)	<p><u>Parents (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 la consommation 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>Portées (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>Parents (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>Portées (13^e au 18^e jour)</u> : baisse du nombre de corps jaunes, donc moins de petits par portée. Baisse du poids moyen des fœtus et valeurs plus basses pour le poids des portées. Traitement après le 12^e jour</p>

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux /groupe	Dose/Voie d'administration (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Lapin (Nouvelle-Zélande blanc)	15 F	0; 2; 3; 4; 6 orale	6 ^e au 18 ^e jour de gestation (Seg. II)	<p><u>Parents (2,3 mg/kg)</u> : consommation d'aliments réduite pendant les premiers jours de traitement; aussi observée chez les animaux recevant 4,6 mg/kg (effet relié à la dose). Suppression du gain pondéral pendant les premiers jours du traitement; aussi observée chez les animaux recevant 4,6 mg/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>Portées (2,3 mg/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, 2,3 et 4,6 mg/kg.</p> <p><u>Parents (4,6 mg/kg)</u> : diminution de la consommation 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 4,6 mg/kg. -Incidence plus élevée de morts non accidentelles et d'avortements après le début du traitement. <p><u>Portées (4,6 mg/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> <p>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>Parents (6^e au 28^e jour)</u> : voir 6^e au 12^e jour. Aussi augmentation du poids des glandes mammaires.</p> <p><u>Portées (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>

Reproduction et tératologie (suite) - **FÉLODIPINE**

Espèce et souche	Nbre d'animaux /groupe	Dose/Voie d'administration (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Lapin (Nouvelle-Zélande blanc)	10 F 10 F 20 F 19 F	0 0 4,6 4,6 orale	6 ^e au 18 ^e jour de gestation (Seg. II)	<u>Parents</u> : gain pondéral réduit dès le début du traitement, compensé au 14 ^e jour et baisse de la consommation 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. <u>Portées</u> : 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	4,6 4,6 orale	13 ^e jour 13 ^e au 18 ^e jour de gestation	Les signes cliniques observés et les effets sur le gain pondéral, la consommation d'aliments et les glandes mammaires étaient essentiellement identiques à ceux observés dans les études préalables réalisées sur le lapin.
Lapin (Nouvelle-Zélande blanc)	8 F (non gravides)	0 0,46 4,6 orale	13 jours (1 ^{er} au 12 ^e jour)	Consommation d'aliments moindre et perte de poids pendant le traitement avec la dose de 4,6 mg/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 fêlodipine.
Lapin, (Nouvelle-Zélande blanc)	9 F 15 F 11 F	0 0,46 4,6 ² orale	6 ^e au 18 ^e jour de gestation (Seg. II)	<u>Parents : (0,46 mg/kg; concentrations plasmatiques)</u> : les concentrations plasmatiques moyennes et leur évolution en fonction du temps étaient très similaires à celles observées 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>Portées : (0,46 mg/kg (29^e jour de gestation))</u> : la perte de fœtus était légèrement plus élevée comparativement aux témoins. <u>Parents : (4,6 mg/kg; signes de toxicité maternelle)</u> : le gain pondéral et la consommation 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 du parenchyme glandulaire attribuable à une augmentation lobulaire. L'architecture histologique ne différait pas de celle des témoins. <u>Portées (0,46 mg/kg et 4,6 mg/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 4,6 mg/kg. De plus, 6 petits dont la mère avait reçu 4,6 mg/kg ont présenté un autre site d'ossification entre les phalanges moyenne et distale du 1 ^{er} doigt.
--	--	--	--	---

² La dose de 4,6 mg/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.

Reproduction et tératologie (suite) - FÉLODIPINE

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux /groupe	Dose/Voie d'administration (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Lapin (Nouvelle-Zélande blanc)	28 F ³ 32 F ³	0 4,6 orale	6 ^e au 18 ^e jour de gestation (Seg. II)	<p><u>Parents</u> : 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'une consommation réduite 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.</p> <p><u>Portées</u> : 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.</p> <p>Une incidence légèrement accrue de côtes ondulées, de côtes additionnelles et une baisse dans la fréquence des fœtus avec des sternèbres variables parmi ceux qui avaient un nombre normal de côtes ont été observées chez les fœtus examinés le 29^e jour. Le groupe traité comptait aussi quelques petits avec des malformations et des anomalies viscérales marquées.</p>

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.

Reproduction et tératologie (suite) - FÉLODIPINE

Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux /groupe	Dose/Voie d'administration (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Lapin (Nouvelle-Zélande blanc)	3 F ⁴ 3 F 3 F 3 F 3 F 3 F 3 F	4,6 4,6 4,6 4,6 4,6 4,6 4,6	13 14 15 16 15 16 17 18	<p><u>Parents</u> : <i>Observations cliniques</i> - 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, et une diminution de la consommation 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><i>Autopsie terminale</i> - 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>Portées</u> : <i>Effets sur les phalanges distales</i> - 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>
Lapin (Nouvelle-Zélande blanc)	4 F 4 F 4 F 3 F 4 F 6 F	- 4,6 ⁵ 4,6 4,6 4,6 4,6	16 ^e jour de gestation	<p>Cette étude n'a pas fait de distinction entre les mères et les portées.</p> <p><u>Concentration de fêlodipine dans le plasma maternel, le tissu fœtal et le liquide amniotique</u></p> <p>Concentrations plasmatiques : les concentrations de fêlodipine les plus élevées (~ 350 nmol/L) ont été enregistrées 4 heures après le traitement et elles étaient encore élevées après 12 heures (≥ 200 nmol/L) et après 24 heures (≥ 100 nmol/L).</p> <p>Concentrations dans le tissu fœtal : les concentrations moyennes dans le tissu fœtal 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 fœtal.</p> <p><u>Examen histologique de lames osseuses</u> : fœtus de mères traitées par la fêlodipine :</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</p>

				l'ectoderme. 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.
--	--	--	--	---

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

⁵ La dose de 4,6 mg/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.

RÉFÉRENCES

RAMIPRIL

1. Benetos A, Vasmant D, Thiéry P et al. Effects of ramipril on arterial hemodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, 18 (Suppl 2): S153-S156.
2. Burris JF. The effect of ramipril on ambulatory blood pressure: A multicenter trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, 18 (Suppl 2): S131-133
3. Hosie J and Meredith P. The pharmacokinetics of ramipril in a group of ten elderly patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, 18(Suppl 2): S125-127.
4. Manhem PJO, Ball SG, Morton JJ, Murray GD, Leckie BJ, Fraser R, Robertson JIS. A dose-response study of HOE 498, a new non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. *Br J Clin Pharmacol* 1985, 20: 27-35.
5. McCarron D and the ramipril multicenter study group. 24-hour blood pressure profiles in hypertensive patients administered ramipril or placebo once daily: Magnitude and duration of antihypertensive effects. *Clin Cardiol* 1991, 14: 737-742.
6. Mills TP. Ramipril: A review of the new ACE inhibitor. *J Ark Med Soc* 1992, 88(9): 437-440.
7. Saalbach R, Wochnik G, Mauersberger H et al. Antihypertensive efficacy, tolerance and safety of ramipril in young vs old patients: A retrospective study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, 18 (Suppl 2): S134-S136.
8. Schnaper HW. Dose-response relationship of ramipril in patients with mild-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, 18 (Suppl. 2): S128-S130.
9. Schreiner M, Berendes B, Verho M et al. Antihypertensive efficacy, tolerance, and safety of long-term treatment with ramipril in patients with mild-moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, 18 (Suppl 2): S137-S140.
10. Vasmant D, Lendresse P, Lemarie J-C, et al. Comparison of response rates to the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in mild-moderate hypertension in a double-blind, parallel group study and an open, single-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, 18 (Suppl 2): S144-S146.

FÉLODIPINE

11. Elmfeldt D, Hedner T. Antihypertensive effects of felodipine compared with placebo. *Drugs* 1985; 29 (Suppl 2): 109-116.
12. Fariello R, et al. Extended release felodipine in essential hypertension: Variations in blood pressure during whole-day continuous ambulatory recording. *Am J Hypertension* 1991; 4(1): 27-33.
13. Leonetti G, Gradnik R, Terzoli L, et al. Renal and antihypertensive effects of felodipine in hypertensive effects of felodipine in hypertensive patients. *J Hypertension* 1985; 3 (Suppl 3): S161-S163.
14. Littler WA. Control of blood pressure in hypertensive patients with felodipine extended release or nifedipine retard. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:871-78.
15. Ljung B. Vascular selectivity of felodipine: Experimental pharmacology. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 4): S11-S16.
16. Reid JL. Dose-plasma concentration effect relationship of felodipine in essential hypertension: A review. *Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 4): S50-S56.