

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SEPTA-AMLODIPINE

Amlodipine sous forme de bésylate d'amlodipine

Comprimés de 5 à 10 mg
(Standard Maison)

Agent Antihypertenseur-Antiangineux

Septa Pharmaceuticals Inc.
1-7490 Pacific Circle,
Mississauga ON L5T 2A3
Contrôle de la présentation # 173893

Date de préparation:
28 mai 2014

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SEPTA-AMLODIPINE

Amlodipine sous forme de bésylate d'amlodipine

Comprimés de 5 à 10 mg

Agent Antihypertenseur-Antiangineux

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Septa-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) est un inhibiteur d'influx des ions de calcium (bloquer d'entrée de calcium ou un antagoniste d'ion de calcium). L'amlodipine est un membre de la classe des dihydropyridines antagonistes du calcium.

Mécanisme d'action:

L'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est censé être lié à leur action cellulaire spécifique de l'inhibition sélective de l'influx transmembranaire des ions de calcium dans le muscle lisse vasculaire et le muscle cardiaque. La contraction de ces tissus dépend de l'entrée des ions de calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques. Septa-Amlodipine inhibe l'influx d'ion de calcium à travers la membrane cellulaire de manière sélective, avec un effet plus important sur les cellules musculaires lisses vasculaires que sur les cellules du muscle cardiaque. La calcémie n'est pas affectée par Septa-Amlodipine. Dans la gamme de pH physiologique, le septa-amlodipine est un composé ionisé et son interaction avec le récepteur de la cinétique des canaux calciques est caractérisée par l'association et la dissociation progressive avec le site de liaison du récepteur. Les données expérimentales suggèrent que le Septa-Amlodipine lie à la fois le dihydropyridine et le nondihydropyridine par des sites de liaison.

- A. Hypertension** Le mécanisme par lequel le Septa-Amlodipine réduit la pression artérielle implique une vasodilatation artérielle périphérique directe et la réduction de la résistance vasculaire périphérique.
- B. Angine** Le mécanisme précis par lequel le Septa-Amlodipine soulage l'angine n'a pas été complètement défini. Le Septa-Amlodipine est un dilatateur des artères et des artéioles périphériques qui réduit la résistance périphérique totale et, par conséquent, réduit la charge de travail du cœur (postcharge). Le déchargement du cœur est pensé pour diminuer l'ischémie et de soulager les efforts angine en réduisant les besoins de consommation d'oxygène, d'énergie et d'oxygène du myocarde.

ESSAIS CLINIQUES

BIODISPONIBILITÉ COMPARABLE

Une randomisée, aveugle, deux périodes, deux traitements, deux séquences, dose unique par voie orale, deux voies de croisement, une étude bioéquivalence comparant le Septa-Amlodipine en

comprimés de 10 mg (Septa Pharmaceuticals. Inc., Canada) avec le Pr Norvasc (bésylate d'amlodipine) en comprimés de 10 mg (Pfizer Canada inc.) a été menée chez 25 adultes en bonne santé, sujets de sexe masculin, dans des conditions de jeûne. Un résumé des données sur la biodisponibilité pour le Septa-Amlodipine est présenté ci-dessous.

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARABLE

Amlodipine (1 x 10 mg) À partir des données mesurées moyenne géométrique moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test [§]	Référence [#]	% Ratio des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
AUC ₀₋₇₂ (ng*h/mL)	247.8 254.9 (23.7)	253.8 260.5 (22.6)	97.7	90.2 - 105.7
C _{max} (ng/mL)	6.6 6.7 (19.4)	6.6 6.7 (20.9)	100.6	95.9 - 105.6
T _{max} [*] (h)	6.5 (20.0)	6.0 (23.6)		

§ Septa-Amlodipine (comprimés de bésylate d'amlodipine) 10 mg [Septa Pharmaceuticals Inc., Canada].

PrNORVASC * (bésylate d'amlodipine) comprimés de 10 mg [Pfizer Canada inc.] ont été achetés au Canada.

* Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) seulement.

AUCI et T1 / 2 ne sont pas signalés; ces paramètres ne peuvent être estimés de manière fiable en raison de la longue demi-vie de l'amlodipine et de la conception de l'étude.

Pharmacocinétique et métabolisme:

Après l'administration orale de doses thérapeutiques de Septa-Amlodipine, l'absorption se fait progressivement avec la concentration plasmatique maximale atteinte entre 6 et 12 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 90%. La biodisponibilité de Septa-Amlodipine n'est pas modifiée par la présence d'aliments.

Le Septa-Amlodipine est métabolisé par le système du cytochrome P450, principalement par le CYP 3A4. Le Septa-amlodipine est presque entièrement (environ 90%) converti en métabolites inactifs (par métabolisme hépatique) avec 10% de la molécule mère et 60% des métabolites sont excrétés dans l'urine. Des études ex vivo ont montré qu'environ 93% du médicament circulant est lié aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus. L'élimination du plasma est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 35 à 50 heures. Les niveaux plasmatiques à l'état de Septa-amlodipine sont atteints après 7 à 8 jours d'administration quotidienne consécutive.

La pharmacocinétique de Septa-Amlodipine n'est pas influencée de manière significative par une insuffisance rénale. Les concentrations plasmatiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, étaient plus élevées que chez les sujets normaux. La demi-vie d'élimination moyenne d'accumulation et chez tous les patients étaient dans la gamme de celles observées dans d'autres études pharmacocinétiques avec le Septa-Amlodipine chez les sujets normaux.

Chez les patients hypertendus âgés (âge moyen 69 ans), il y avait une diminution de la clairance de Septa-Amlodipine plasmatique par rapport aux jeunes volontaires (âge moyen 36 années) avec

une augmentation résultante de l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 60% .

Après l'administration orale unique de 5 mg de Septa-Amlodipine, les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée chronique ont montré une augmentation d'environ 40% de l'ASC de Septa-Amlodipine par rapport à des volontaires sains. Ce fut sans doute en raison d'une diminution de la clairance de Septa-Amlodipine que la demi-vie d'élimination terminale a été prolongée de 34 heures chez les jeunes sujets normaux à 56 heures chez les patients âgés atteints d'insuffisance hépatique.

Après l'administration orale de 10 mg de Septa-Amlodipine chez 20 volontaires de sexe masculin, la pharmacocinétique de Septa-Amlodipine, la moyenne géométrique C_{max} de Septa-Amlodipine était de 6,2 ng / ml lorsque le médicament a été administré avec du jus de pamplemousse et de 5,8 ng / mL lorsqu'il est administré avec de l'eau. Le T_{max} moyen de Septa-Amlodipine a été de 7,6 heures avec le jus de pamplemousse et de 7,9 heures avec de l'eau. La moyenne géométrique de l'ASC_{0-∞} était de 315ng / h / mL avec du jus de pamplemousse et 293 ng / h / mL avec de l'eau. La moyenne géométrique de la biodisponibilité de Septa-Amlodipine est de 85% lorsqu'il est administré avec du jus de pamplemousse et de 81% lorsqu'il est administré avec de l'eau.

Patients pédiatriques

Deux études ont été menées pour évaluer l'utilisation de Septa-Amlodipine dans une population pédiatrique. Dans une étude (pharmacocinétique), soixante-deux patients hypertendus âgés de plus de 6 ans ont reçu des doses de Septa-Amlodipine entre 1,25 mg et 20 mg. La clairance et le volume de la distribution ajustée au poids étaient similaires aux valeurs chez les adultes (voir **DOSAGE ET ADMINISTRATION**). La constante de vitesse d'absorption moyenne (K_a) chez les enfants (0,85 h⁻¹) est d'environ 50% plus élevé que celui chez les adultes sains (0,55 h⁻¹, la gamme de 0,28 à 1,09 h⁻¹).

Effet entre les sexes: Dans un deuxième essai (clinique), un motif de plus grandes réductions de la tension artérielle systolique et la pression artérielle diastolique chez les femmes que chez les hommes a été observé. Changement de la pression artérielle systolique de référence à la fin de l'étude moyenne: 2,5 mg d'amlodipine: hommes, -6,9 mmHg (n = 51); femmes, -8,9 mmHg (n = 32); 5,0 mg d'amlodipine: hommes, -6,6 mmHg (n = 63); femmes, -14,0 mmHg (n = 23); les hommes du groupe placebo, -2,5 mmHg (n = 54), les femmes, -3,8 mmHg (n = 33).

Pharmacodynamiques:

Hémodynamique

Après l'administration des doses recommandées pour les patients souffrant d'hypertension, Septa-amlodipine entraîne une vasodilatation qui entraîne une réduction de la pression artérielle. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'un changement significatif dans la fréquence cardiaque ou des niveaux de catécholamines plasmatiques avec le dosage chronique. Avec l'administration chronique une fois par jour par voie orale (5 et 10 mg une fois par jour), l'efficacité antihypertensive est maintenue pendant l'intervalle de dose de 24 heures avec un pic minimal au creux des différences de concentration de plasma. Depuis la vasodilatation induite par le Septa-Amlodipine est progressive en début, l'hypotension aiguë a été rarement rapportée après l'administration orale de Septa-Amlodipine. Chez les patients normotendus atteints d'angine, le Septa-amlodipine n'a pas été associé à des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle ou des changements de la fréquence cardiaque.

Des effets inotropes négatifs n'ont pas été observés lorsque le Septa-Amlodipine a été administré aux doses recommandées pour l'homme, mais a été démontré chez des modèles animaux. Les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et pendant l'exercice (ou stimulation) chez les patients angineux dont la fonction ventriculaire normale ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP / dt ou sur la pression ventriculaire gauche fin ou le volume diastolique.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques de Septa-amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration.

Effets électrophysiologiques:

Le Septa-Amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou de la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou l'homme. Chez les patients souffrant d'angine stable chronique, l'administration par intraveineuse de 10 mg de Septa-Amlodipine et un autre de 10 mg de Septa-Amlodipine après 30 min d'intervalle a produit une vasodilatation périphérique et la réduction de la post-charge, mais n'a pas modifié significativement la conduction de AH et HV et temps de récupération du nœud sinusal après la stimulation. Des résultats similaires ont été obtenus chez des patients recevant le Septa-Amlodipine et les bêtabloquants concomitants. Dans les études cliniques dans lesquelles le Septa-Amlodipine a été administré en combinaison avec des bêtabloquants pour les patients avec hypertension ou angine de poitrine, aucun effet négatif sur les paramètres électrocardiographiques n'a été observé. Dans les essais cliniques avec les patients angineux, le Septa-Amlodipine en monothérapie n'a pas modifié les intervalles électrocardiographiques.

Effets sur l'hypertension

Patients pédiatriques

Deux cent soixante-huit patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans ont été randomisés en premier au Septa-Amlodipine 2,5 ou 5 mg une fois par jour pendant 4 semaines, puis randomisé de nouveau pour la même dose ou pour un placebo pendant 4 semaines. Les patients recevant 5 mg à la fin de 8 semaines avaient plus abaissé la pression artérielle que ceux secondairement randomisés au placebo. L'ampleur de l'effet du traitement est difficile à interpréter, mais il est probablement moins de 5 mmHg de la dose de 5 mg. Les effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

Des études de sécurité et d'efficacité pédiatriques sur plus de 8 semaines de durée n'ont pas été menées. En outre, l'effet à long terme du Septa-Amlodipine sur la croissance et le développement, la croissance du myocarde et les muscles lisses vasculaires n'ont pas été étudiés.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

Le Septa-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) est indiqué dans le traitement de l'hypertension légère à modérée essentielle.

La combinaison d'amlodipine avec un diurétique, un agent bêtabloquant ou un inhibiteur de

l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été trouvée pour être compatible et a montré un effet antihypertenseur additif.

Angine chronique stable

Le Septa-Amlodipine est indiqué pour le traitement de l'angine de poitrine stable chronique (angine associée à l'effort) chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré des doses adéquates de bêtabloquants et/ou des nitrates organiques ou qui ne peuvent tolérer ces agents.

Le Septa-amlodipine peut être essayé en combinaison avec des bêtabloquants pour l'angine stable chronique chez les patients dont la fonction ventriculaire est normale. Quand une telle thérapie concomitante est introduite, il faut prendre soin de surveiller de près la pression artérielle depuis que l'hypotension peut se produire dans les effets combinés du médicament.

CONTRE-INDICATIONS

Le Septa-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au médicament ou à d'autres dihydropyridines * et chez les patients présentant une hypotension grave (moins de 90 mmHg de systoliques).

* Le bésylate d'amlodipine est un bloqueur des canaux calciques de type dihydropyridine.

AVERTISSEMENTS

Augmentation d'angine et/ou infarctus du myocarde

Rarement, des patients, en particulier ceux ayant une maladie grave de coronaropathie obstructive, ont développé une augmentation documentée de la fréquence, la durée et/ou la gravité de l'angine de poitrine ou un infarctus du myocarde aigu sur le démarrage du traitement par bloqueur des canaux calciques ou au moment de l'augmentation de la dose. Le mécanisme de cet effet n'a pas été élucidé.

Obstruction (sténose aortique)

Le Septa-amlodipine doit être utilisé avec précaution en présence d'éjection du ventricule gauche d'obstruction fixe (sténose aortique).

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Il n'y a pas d'études adéquates chez les patients atteints de dysfonction hépatique et les recommandations de dosage n'ont pas été établies. Dans un petit nombre de patients avec un affaiblissement hépatique léger ou modéré à qui ont été administrés une dose unique de 5 mg, la demi-vie de Septa-amlodipine a été prolongée (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et métabolisme**).

Le Septa- Amlodipine doit donc être administré avec prudence chez ces patients et une surveillance étroite doit être effectuée. Une dose de départ plus faible peut être nécessaire (voir **DOSAGE ET ADMINISTRATION**).

Retrait de bêtabloquant

Le Septa-Amlodipine ne donne aucune protection contre les dangers du retrait brusque de bêtabloquant et un tel retrait doit être fait par la réduction progressive de la dose de bêtabloquant.

PRÉCAUTIONS

Utilisation chez les patients avec une insuffisance cardiaque congestive

Bien que généralement les bloqueurs de canaux calciques doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, il a été observé que le Septa-Amlodipine n'a eu aucun effet délétère globale sur la survie et la morbidité cardiovasculaire dans les essais cliniques à court terme et à long terme chez ces patients. Même si une proportion importante des patients dans ces études avaient des antécédents de maladie cardiaque ischémique, d'angine ou d'hypertension artérielle, les études n'ont pas été conçues pour évaluer le traitement d'angine ou d'hypertension artérielle chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque concomitante.

Hypotension

Le Septa-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) peut parfois précipiter une hypotension symptomatique. Une surveillance étroite de la pression artérielle est recommandée, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale, et ceux qui prennent des médicaments connus pour abaisser la tension artérielle.

Oedème périphérique

L'œdème périphérique légère à modérée a été l'événement indésirable le plus fréquent dans les essais cliniques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). L'incidence des œdèmes périphériques était une dose-dépendante et varie en fréquence de 3,0 à 10,8% en 5 à 10 mg gamme de doses. Il faut prendre soin de distinguer l'œdème périphérique contre les effets de l'augmentation de la dysfonction ventriculaire gauche.

Utilisation pendant la grossesse

Bien que le Septa-Amlodipine n'était pas tératogène chez le rat et le lapin, certains composés dihydropyridine ont été trouvés pour être tératogène chez l'animal. Chez le rat, l'amlodipine a été montré à la fois de prolonger la période de gestation et de la durée du travail. Il n'y a pas d'expérience clinique avec l'amlodipine chez les femmes enceintes. Le Septa-amlodipine doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'amlodipine est excrétée dans le lait humain. Puisque l'innocuité de l'amlodipine dans les nouveau-nés n'a pas été établie, le Septa-amlodipine ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

Utilisation chez les enfants

L'utilisation de Septa-Amlodipine n'est pas recommandée chez les patients de moins de 6 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population. Des études de sécurité et d'efficacité pédiatriques de plus de 8 semaines de durée n'ont pas été menées.

L'effet de Septa-Amlodipine sur la pression artérielle chez les patients de moins de 6 ans n'est pas connu. L'administration pédiatrique devrait être fondée sur une évaluation-bénéfice / risque avec une attention sur les informations limitées disponibles. Le rapport-bénéfice / risque doit être effectué par un médecin qualifié.

Utilisation chez les personnes âgées

Chez les patients âgés (≥ 65 ans), la clairance de Septa-Amlodipine est diminuée en entraînant une

augmentation de l'ASC (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et métabolisme**). Dans les essais cliniques, l'incidence des effets indésirables chez les patients âgés a été d'environ 6% plus élevée que celui de la jeune population (<65 ans). Les réactions indésirables incluent l'oedème, des crampes musculaires et des étourdissements. Le Septa-amlodipine doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. Un ajustement posologique est recommandé (voir **DOSAGE ET ADMINISTRATION**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vue d'ensemble

Comme avec tous les médicaments, des soins doivent être pris lors du traitement de patients avec de nombreux médicaments. Les bloqueurs de canaux calciques dihydropyridine subissent une biotransformation par le système du cytochrome P450, principalement par le CYP 3A4. L'administration concomitante de Septa-Amlodipine avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation peut entraîner la modification de la biodisponibilité de Septa-Amlodipine ou ces médicaments. Les doses de médicaments métabolisés similaires, en particulier ceux de faible index thérapeutique, et en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement lors du démarrage ou de l'arrêt de l'administration de façon concomitante de Septa-Amlodipine afin de maintenir un niveau optimal de sang thérapeutique.

Interactions médicament-médicament

Nom propre	Ref	Effet	Commentaire clinique
Médicaments connus pour être des inhibiteurs du système du cytochrome P450 (diltiazem, antifongiques azolés, érythromycine, quinidine, terfénaire et warfarine)	EC T	La co-administration d'une dose quotidienne de 180 mg de diltiazem avec 5 mg de Septa-amlodipine chez des patients hypertendus âgés (69 à 87 ans) a entraîné une augmentation de 57% de l'exposition systémique de Septa-Amlodipine. La co-administration d'érythromycine chez des volontaires sains (18 à 43 ans) a augmenté l'exposition systémique de Septa-Amlodipine de 22%.	Ces modifications pharmacocinétiques peuvent être plus prononcées chez les personnes âgées.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, ritonavir)	T	Peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de Septa-Amlodipine pour une plus grande mesure que le diltiazem.	L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inhibiteurs CYP3A4 et le suivi de la thérapie est nécessaire.
Médicaments connus, pour être des inducteurs du cytochrome P450 comprennent: le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine	T	Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur le Septa-Amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut donner une concentration de Septa-Amlodipine plasmatique inférieure qui à son tour peut entraîner des effets de baisse de diminution de la pression artérielle.	L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs du CYP3A4 et un ajustement posologique peut être nécessaire pour maintenir l'efficacité. Par conséquent, la surveillance de la thérapie est

Nom propre	Ref	Effet	Commentaire clinique
			nécessaire.
Médicaments connus pour être métabolisés par le cytochrome P450 (benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone, théophylline)	T	Le Septa-Amlodipine a une faible (taux de premier passage) clairance hépatique et une biodisponibilité élevée conséquente, et donc, peut s'attendre à avoir un faible potentiel d'effets cliniquement significatifs associés à une élévation des concentrations plasmatiques d'amlodipine en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments qui sont en concurrence pour ou inhiber le système du cytochrome P450.	
Cimétidine, warfarine, digoxine	EC	Des études d'interactions pharmacocinétiques avec le Septa-Amlodipine chez des volontaires sains ont montré que la cimétidine ne modifie pas la pharmacocinétique du Septa-Amlodipine et que le Septa-Amlodipine n'a pas changé la warfarine- induit un temps de réponse de prothrombine n'a pas non plus modifier les niveaux sériques de dioxine ou la clairance rénale de la dioxine chez des volontaires normaux.	
Antiacides	EC	L'administration concomitante de Maalox® (hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium) n'a eu aucun effet sur la disposition d'une dose unique de 5 mg de Septa-Amlodipine chez 24 sujets.	
Bêta bloquants	T	La pression artérielle à effet de baisse de bêtabloquants peut être augmentée par le Septa-Amlodipine.	Lorsque les bêta récepteurs bloquants sont administrés de façon concomitante avec les patients le Septa-Amlodipine devrait être suivie attentivement depuis la pression artérielle à effet de baisse des bêtabloquants peuvent être augmentés par la réduction de l'amlodipine dans la résistance vasculaire périphérique.
Sildénafil	EC	Une dose unique de 100 mg de sildénafil (Viagra) chez des sujets présentant une hypertension essentielle n'a eu aucun effet sur l'ASC ni sur la Cmax de l'amlodipine. Lorsque le sildénafil (100 mg) a été coadministré avec l'amlodipine, 5 ou 10 mg chez les patients hypertendus, la réduction additionnelle moyenne de la pression artérielle en décubitus était de 8 mm Hg	

Nom propre	Ref	Effet	Commentaire clinique
		systolique et diastolique 7 mm Hg.	
Atorvastatin	EC	Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de doses multiples de 10 mg de bésylate d'amlodipine avec 80 mg d'atorvastatine n'entraîne pas de modification significative de l'ASC ou sur Cmax ou Tmax de l'atorvastatine.	
Simvastatine	EC	La co-administration de doses multiples de 10 mg de Septa-Amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule.	Limiter la dose de simvastatine chez les patients sous Septa-Amlodipine de 20 mg par jour.
Cyclosporine	EC	Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec de la cyclosporine et du Septa-Amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients transplantés rénaux. Une étude prospective chez des patients transplantés rénaux hypertendus (n = 11) a montré une augmentation moyenne de 40% des niveaux de cyclosporine de dépression, quand traités de façon concomitante avec le Septa-Amlodipine.	Il faudrait envisager la surveillance des niveaux de cyclosporine chez les patients transplantés rénaux sur le Septa-Amlodipine.

Légende: EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Interaction avec le jus de pamplemousse

Les données publiées indiquent que durant l'inhibition du système du cytochrome P450, le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques et augmenter les effets pharmacodynamiques de certaines dihydropyridines de blocage des canaux calciques. L'administration concomitante de 240 ml de jus de pamplemousse avec une dose orale unique de Septa-Amlodipine de 10 mg à 20 volontaires sains n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de Septa-Amlodipine. L'étude n'a pas permis l'examen de l'effet du polymorphisme génétique dans le CYP3A4, la principale enzyme responsable du métabolisme de Septa-Amlodipine; par conséquent, l'administration de Septa-Amlodipine avec un pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients entraînant une augmentation de la pression artérielle (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique). Par conséquent, la surveillance de la thérapie est nécessaire.

Interactions médicament-herbe médicinales

Le moût de John est un inducteur du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut donner une concentration de Septa-Amlodipine plasmatique inférieure qui à son tour peut entraîner des effets de baisse avec diminution la pression artérielle. Le Septa-Amlodipine doit être utilisé avec précaution avec les inducteurs du CYP3A4 et un ajustement

posologique peut être nécessaire pour maintenir l'efficacité. Par conséquent, la surveillance de la thérapie est nécessaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Le Septa-Amlodipine a été administré à 1714 patients (805 hypertendus et 909 patients angineux) dans les essais cliniques contrôlés versus placebo (seul ou avec des agents comparatifs actifs). La plupart des effets indésirables rapportés au cours du traitement ont été d'intensité légère à intensité modérée.

HYPERTENSION

Dans les 805 patients hypertendus traités par Septa-Amlodipine dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables ont été rapportés chez 29,9% des patients et la nécessité d'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires chez 1,9% des patients. Les réactions indésirables les plus communes dans les essais cliniques contrôlés étaient: oedème (8,9%) et céphalées (8,3%).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence de > 0,5% dans le programme d'essai clinique contrôlé (n = 805):

Cardiovasculaire: oedème (8,9%), palpitations (2,0%), tachycardie (0,7%), vertiges de position (0,5%).

Peau et Phanères: prurit (0,7%).

Appareil locomoteur: crampes musculaires (0,5%).

Système nerveux central et périphérique: maux de tête (8,3%), vertiges (3,0%), paresthésie (0,5%).

Système nerveux autonome: bouffées de chaleur (3,1%), hyperhidrose (0,9%), sécheresse de la bouche (0,7%).

Troubles psychiatriques: somnolence (1,4%).

Gastro-intestinal: nausées (2,4%), douleurs abdominales (1,1%), dyspepsie (0,6%), constipation (0,5%).

Général: fatigue (4,1%), douleur (0,5%).

ANGINE

Dans les essais cliniques contrôlés chez 909 patients angineux traités par Septa-Amlodipine, les effets indésirables ont été rapportés chez 30,5% des patients et nécessité l'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires chez 0,6% des patients. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées dans les essais cliniques contrôlés étaient: oedème (9,9%) et céphalées (7,8%).

Les réactions indésirables suivantes sont survenues à une incidence de > 0,5% dans le programme d'essais cliniques contrôlés (n = 909);

Cardiovasculaire: oedème (9,9%), palpitations (2,0%), troubles du comportement (0,6%).

Peau et annexes: éruption cutanée (1,0%), prurit (0,8%).

Appareil locomoteur: crampes musculaires (1,0%).

Système nerveux central et périphérique: maux de tête (7,8%), vertiges (4,5%), paresthésie (1,0%), hypoesthésie (0,9%).

Système nerveux autonome: bouffées de chaleur (1,9%).

Troubles psychiatriques: somnolence (1,2%), insomnie (0,9%), nervosité (0,7%).

Gastro-intestinal: nausées (4,2%), douleurs abdominales (2,2%), dyspepsie (1,4%), diarrhée (1,1%), flatulence (1,0%), constipation (0,9%).

Système respiratoire: dyspnée (1,1%).

Sentiments spéciaux: déficience visuelle (1,3%), acouphènes (0,6%).

Général: fatigue (4,8%), douleur (1,0%), asthénie (1,0%).

Le Septa-Amlodipine a été évalué pour la sécurité chez environ 11 000 patients souffrant d'hypertension et d'angine de poitrine. Les événements suivants se sont produits dans <1%, mais> 0,1% des patients dans les essais cliniques comparatifs (à double insu vs placebo comparatif ou agents actifs, n = 2615) ou dans des conditions d'essais ouverts ou expérience en marketing où une relation de cause à effet est incertaine.

Cardiovasculaire: arythmie (y compris la tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire), bradycardie, infarctus du myocarde, hypotension, ischémie périphérique, syncope, tachycardie, vertiges de position, hypotension orthostatique, vascularite, douleurs à la poitrine.

Système nerveux central et périphérique: hypoesthésie / paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, vertiges.

Gastro-intestinal: anorexie, constipation, dysphagie, vomissements, hyperplasie gingivale, changement des habitudes intestinales, dyspepsie

Général: réaction allergique, asthénie[†], douleurs dorsales, douleurs, bouffées de chaleur, malaise, frissons, et augmentation / perte de poids.

Système musculo-squelettique: crampe arthralgie, arthrose, myalgies, douleurs musculaires.

Psychiatrique: dysfonction sexuelle (mâle et femelle[†]), insomnie, nervosité, dépression, rêves anormaux, anxiété, dépersonnalisation, troubles de l'humeur.

Système respiratoire: dyspnée, épistaxis.

Peau et annexes: prurit[†], éruption érythémateuse, éruption maculo-papuleuse, erythemamultiforme.

Sentiments spéciaux: conjonctivite, diplopie, douleur oculaire, troubles visuels, acouphènes.

Système urinaire: pollakiurie, troubles de la miction, nycturie.

Système nerveux autonome: sécheresse de la bouche, hyperhidrose.

Troubles métaboliques et nutritionnels: hyperglycémie, soif.

Hématopoïétiques: leucopénie, purpura, thrombopénie.

Troubles de la reproduction et des seins: gynécomastie, dysfonction érectile

[†]Ces événements sont survenus chez moins de 1% dans les essais contrôlés par placebo, mais l'incidence de ces effets secondaires se situait entre 1% et 2% dans toutes les études de doses multiples.

Les événements suivants ont eu lieu chez ≤ 0,1% des patients: insuffisance cardiaque, décoloration de la peau^{*}, urticaire^{*}, sécheresse de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, alopecie^{*}, tics, ataxie, hypertonie^{*}, migraine, apathie, amnésie, gastrite^{*}, pancréatite^{*}, augmentation de l'appétit, toux^{*}, rhinite^{*}, parosmie, perversion du goût^{*}, et xérophtalmie.

^{*}Ces événements ont été observés dans l'expérience de marketing.

Des cas isolés d'angioedème ont été rapportés. L'angioedème peut être accompagné de difficultés respiratoires.

Dans l'expérience de post-commercialisation, la jaunisse et l'élévation des enzymes hépatiques (principalement compatibles avec une choléstase ou une hépatite) dans certains cas assez graves pour nécessiter une hospitalisation ont été rapportées en association avec l'utilisation de Septa-Amlodipine.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Le surdosage peut provoquer une vasodilatation périphérique excessive avec hypotension marquée et probablement prolongée et peut-être, une tachycardie réflexe. Chez les humains, l'expérience avec le surdosage de Septa-Amlodipine est limitée. Lorsque le Septa-Amlodipine a été ingéré à des doses de 105 à 250 mg chez certains patients normotendus restés avec ou sans lavage gastrique, tandis qu'un autre patient a présenté une hypotension (90/50 mm Hg) qui normalise suite à l'expansion de plasma. Un patient qui a pris 70 mg de Septa-Amlodipine une benzodiazépine a développé un choc qui était réfractaire au traitement et il est mort. Chez un enfant de 19 mois qui avait ingéré 30 Mg de Septa-Amlodipine (environ 2 Mg / kg) il n'y avait aucune preuve d'hypotension, mais une tachycardie (180 bpm) a été observée. Ipecac a été administré 3,5 heures après l'ingestion et d'observation ultérieure (la nuit), aucune séquelle n'a été observée.

Traitement

Pour la gestion d'un cas de surdosage soupçonné, communiquez avec votre centre de contrôle antipoison régional.

L'hypotension cliniquement significative due à un surdosage nécessite un soutien cardiovasculaire actif, y compris la surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur (comme la norépinéphrine) peut être utile pour rétablir le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Comme le Septa-amlodipine est fortement lié aux protéines, l'hémodialyse n'est pas susceptible d'être bénéfique. Le gluconate de calcium par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets de blocage des canaux calciques. La clairance de Septa-amlodipine est prolongée chez les patients âgés et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Puisque l'absorption de Septa-Amlodipine est lente, un lavage gastrique peut être utile dans certains cas.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

La posologie doit être individualisée en fonction de la tolérance et de la réactivité du patient. Pour l'hypertension et l'angine de poitrine, la dose initiale recommandée de Septa-Amlodipine (bésylate d'amlodipine) est de 5 mg une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée après une à deux semaines à une dose maximale de 10 mg une fois par jour.

Personnes âgées ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale

La dose initiale recommandée chez les patients de plus de 65 ans ou chez les patients présentant une insuffisance rénale est de 5 mg une fois par jour. Si nécessaire, l'augmentation de la dose doit se faire progressivement et avec prudence (voir **PRÉCAUTIONS**).

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Les exigences posologiques n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Lorsque le Septa-amlodipine est utilisé chez ces patients, la posologie doit être soigneusement et progressivement ajustée en fonction de la tolérance du patient et de la réponse. Une dose de départ plus faible que 2,5 mg une fois par jour doit être envisagée (voir **MISES EN GARDE**).

Utilisation chez les enfants

La dose orale antihypertensive efficace chez les patients âgés de 6-17 ans est de 2,5 mg à 5 mg une fois par jour. Des doses supérieures à 5 mg par jour n'ont pas été étudiées; la dose doit être déterminée en fonction du besoin médical des patients. Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

CHIMIE

Nom commercial (s):

Comprimés de Septa-Amlodipine

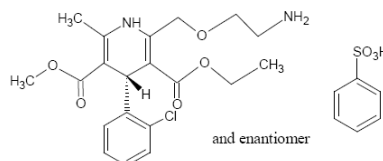
Nom propre:

bésylate d'amlodipine

Nom chimique:

3-éthyle-5-méthyles-(4R) -2 - [(2 aminoéthoxy) méthyl] -4- (2-chlorophényle) -6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de benzène sulfona.

Formule structurale:



Formule moléculaire:

$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$

Poids moléculaire:

567.1

Description:

Le bésylate d'amlodipine est une poudre blanche ou presque blanche, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans le 2-propanol et dans l'eau.

pF = 200,6 à 204,6 °C.

pKa = 9,02 à 23,5 °C.

Composition:

Les comprimés de Septa-Amlodipine contiennent du bésylate d'amlodipine équivalent à 5 mg et 10 mg d'amlodipine par comprimé.

Il contient également les ingrédients non médicinaux suivants: cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique de type A, citrate acide de sodium, sodium croscarmellose, crospovidone et stéarate de magnésium.

FORMES DE DOSAGE

DISPONIBILITÉ

Le Septa-Amlodipine est disponible en comprimés blancs à blanc cassés, de forme octogonale, non enrobée contenant du bésylate d'amlodipine équivalant à 5 mg et 10 mg d'amlodipine par comprimé et fourni à la fois l'emballage et le flacon. Le flacon déformable thermo est de 10 comprimés et ces trois emballages dans une boîte en carton. Les flacons de 30 comprimés (de fermeture à l'épreuve des enfants), 100 comprimés (fermeture à l'épreuve des enfants), 100 comprimés (de fermeture à l'épreuve non-enfant) et 1000 comprimés (de fermeture à l'épreuve non-enfants) pour chaque force.

Le comprimé de bésylate d'amlodipine 5 mg porte l'inscription «5» sur un côté et une ligne latérale de l'autre côté.

Le comprimé de bésylate d'amlodipine 10 mg porte l'inscription «10» sur un côté et plaine de l'autre côté.

ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 °C et 30 ° C. Protéger de la lumière.

PHARMACOLOGIE

ANIMAL

a. **Mécanisme d'action des études – In Vitro**

Le Septa-Amlodipine inhibe les contractions induites par le calcium et le potassium-dépolarisation induite de l'aorte de rat. L'effet inhibiteur a été graduel. La puissance de Septa-Amlodipine était plus de 10 fois supérieure contre Ca^{2+} -réponses que contre les réponses de K^+ . Les études à la fois de l'aorte de rat et l'artère coronaire de chien ont indiqué que le Septa-Amlodipine était un antagoniste compétitif. Des expériences de liaison de radioligand visant à caractériser les interactions de Septa-Amlodipine avec le canal de calcium sites de cerveau de bovin et dans les membranes cardiaques de chien et rat n'a montré que le Septa-Amlodipine interagit de manière compétitive et à haute affinité avec la dihydropyridine (DHP) site de reconnaissance.

Le Septa-amlodipine a été démontrée pour bloquer la constriction des artères coronaires et des artéoles en réponse au calcium, du potassium, de l'épinéphrine, la sérotonine, et le thromboxane A2 analogue dans des modèles expérimentaux animaux et dans les vaisseaux coronaires humains in vitro.

Des expériences électrophysiologiques effectuées à l'aide des muscles papillaires isolés de cobayes, les cœurs de porcs ont confirmé que le Septa-Amlodipine était un bloqueur hautement sélectif des canaux calciques qui inhibe les actions cardiaques potentielles lentes d'une manière

non utilisation-dépendante et sans effet sur le canal Na^+ - rapide.

En Langendorff, avec des coeurs perfusés de cochon d'Inde, le septa-amlodipine a montré une activité inotrope négative, la concentration produisant une inhibition de 50% de la contraction cardiaque étant environ 10 fois plus élevé (20,2 nM) que pour une inhibition de 50% de la contraction du muscle vasculaire (1,9 nM). Le médicament a affiché un effet modeste chronotrope négatif (environ 20%) à une concentration de 50 nM, environ le double de celle requise pour 50% d'inhibition de la contraction cardiaque dans la même préparation. L'utilisation de coeurs de rats perfusés en Langendorff, la concentration produisant une inhibition de 50% de la contraction cardiaque étaient 300 fois plus élevées que pour l'inhibition de la contraction de l'artère coronaire.

b. Activité cardiovasculaire – In Vivo

Chez le chien anesthésié, le Septa-Amlodipine (iv 25-1600 mg / kg) était un vasodilatateur coronaire et périphérique puissant; ED_{50} étaient 103 et 212 mg / kg pour la réduction des résistances vasculaires coronaires et systémiques respectivement. Les réductions de la résistance vasculaire ont été associées à une augmentation correspondante du débit cardiaque, du débit coronaire, de la fréquence cardiaque et de la contractilité du myocarde. Le Septa-Amlodipine possédait un début d'action lente, un effet minime sur la pression artérielle, et une longue durée d'action. Le Septa-Amlodipine a causé de légères, réponses inotropes négatives transitoires seulement à la dose la plus élevée, supérieure à celle nécessaire pour provoquer une vasodilatation maximale. Le médicament n'a pas affecté la conduction auriculo-ventriculaire, tel qu'évalué par l'intervalle PR.

L'administration orale de Septa-Amlodipine (0,5 à 2,0 Mg / kg) à des chiens conscients a produit des diminutions de dose-dépendantes de la résistance vasculaire systémique et une augmentation des réflexes induits du débit cardiaque, de la fréquence cardiaque et de la contractilité du myocarde (maximum de 78%.); les effets maximaux ont été atteints beaucoup plus tard (3-5 h) après que l'administration parentérale (de 5 à 30 min), ce qui peut expliquer la modeste réduction de pression de sang liée à la dose (max. changement de 25%) observée par la voie orale.

c. Efficacité antihypertensive – In Vivo

Le Septa-Amlodipine produit des diminutions de dose-dépendantes de la pression artérielle des rats spontanément hypertendus (SHR) après administration orale. L'effet antihypertenseur a été maintenu pendant au moins 6 heures après chacune des 3 doses utilisées (1, 3, et 10 mg / kg). Chez les jeunes SHR, le développement de l'hypertension a été atténué de 60% sur une période de 12 semaines quand le Septa-Amlodipine a été ajouté à l'alimentation pour fournir la dose de 8 mg / kg / jour. Chez les SHR maturites qui ont reçu le Septa-Amlodipine pendant 8 semaines, un effet antihypertenseur marqué était évident au jour 2 et atteint un maximum au jour 5.

Cet effet a été maintenu pendant la période restante de traitement sans changement de fréquence cardiaque. En outre, les animaux traités ont montré une petite, mais statistiquement significative, réduction du poids ventriculaire et marqué l'élévation de l'activité rénine plasmatique.

Chez les chiens rénaux hypertenseurs conscients, l'administration orale de doses uniques de Septa-Amlodipine (0,25, 0,5 et 1,0 mg / kg) a démontrée des réductions liées à la dose produite dans la pression artérielle avec un maximum d'effets survenant 5 h après la prise. Ces réponses

ont été accompagnées par des augmentations liées à la dose de la fréquence cardiaque. Les effets antihypertenseurs à début lent et de longue durée de Septa-Amlodipine ont été confirmés chez des chiens rénaux hypertenseurs conscients dans laquelle la pression artérielle a été enregistrée en continu pendant 24 h.

Chez les chiens rénaux hypertenseurs conscients, administrés par voie orale de Septa-Amlodipine (0,025, 0,05 et 0,25 mg / kg / jour) pendant 10-14 jours ont produit des réductions progressives dans le quotidien, le repos, de prédose de la pression artérielle qui se stabilise après 4 ou 5 jours. Les pressions minimales de sang obtenu chaque jour sont à peu près équivalentes et la tolérance ne se développe pas. La fréquence cardiaque était incompatiblement affectée.

d. Pharmacologie générale

Chez les deux rats hypertendus (liquide chargé) et spontanément normotendus (SHR) le Septa-Amlodipine produit de la diurèse et de la natriurèse. Un effet diurétique a également été observé dans une solution saline chargée chez des chiens conscients ou anesthésiés traités avec de faibles doses intraveineuses (moins de 0,4 mg / kg) de Septa-Amlodipine; une augmentation de l'excrétion de potassium n'était pas significative. Aussi chez le rat conscient, le Septa-Amlodipine produit une réduction liée à la dose de la sécrétion basale d'acide gastrique et une réduction faible, mais significative dans la motilité gastro-intestinale. Des expériences sur des chiens anesthésiés ont indiqué que la phényléphrine était un antidote efficace à l'effet hypotenseur d'une dose de Septa-Amlodipine supra-maximale.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë - Septa-Amlodipine (sous forme de maléate sauf indication contraire)

ESPÈCES	SEXE	VOIE	DL ₅₀ base/mg/kg	Gamme de doses mortelles (mg / kg)	
				Aucun décès	Tous morts
Souris	M	p.o.	N.D.	10	40
	F	p.o.	N.D.	10	40
	M	i.v.	N.D.	2.5	10
	F	i.v.	N.D.	2.5	10
Rats	M	p.o.	150	2/10 à 100	400
	F	p.o.	140	2/10 à 100	250
	M	i.v.	N.D.	1	10
	F	i.v.	N.D.	1	10
Rats*	M	p.o.	393**		
	F	p.o.	686**		

* Rats Sprague Dawley de Shizouka Lab Animal Centre, Hamamatsu, Japon

** Besylate sel

+ Chiens de Interfauna, France

++ Chiens en provenance du Japon

N.D.: Non déterminé Le résultat n'a pas permis le calcul des valeurs de la DL50. Ainsi, la gamme de doses létales est donnée.

Les principaux signes cliniques dans les études par voie orale sont la somnolence, la diminution des mouvements spontanés et pour les rats, salivations, dyspnées, ptoses, larmolements, blanchiments, cyanoses, crépis, distension abdominale, et éventuellement le coma. Après l'injection par intraveineuse, les animaux sont morts rapidement montrant que de la somnolence,

tachypnée ou ptosis.

TOXICOLOGIE

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAUX PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)					
Chien	Orale (gavage)	4 8 16	2 M	Dose unique	<p><u>À tous les niveaux de dose:</u> La vasodilatation et l'augmentation des taux d'aldostérone plasmatiques.</p> <p><u>À 4 mg / kg:</u> tachycardie compensatoire.</p> <p><u>À 8 mg / kg:</u> Chez 1 sur 2 chiens vomissements, sédation, détresse respiratoire et diarrhée post-dose de 48 h; normale au jour 5 tachycardies compensatoires.</p> <p><u>À 16 mg / kg:</u> Moribond avec hyperthermie dans les 24 heures; une pression artérielle basse revenue à la normale sur 2-6 jours; augmentation transitoire de la fréquence cardiaque.</p> <p><u>L'examen histologique</u> a montré de la congestion, un oedème et l'hémorragie de la paroi de l'oreillette droite dans les 2 chiens à 16 mg / kg. L'hémorragie de la paroi de l'oreillette droite correspond aux lésions auriculaires droites observées dans les études à long terme avec le Septa-Amlodipine et autres vasodilatateurs (voir toxicité à long terme). L'un des deux chiens à chaque dose a montré une fibrose du ventricule gauche dans la région subendocardial et le muscle papillaire postérieur.</p> <p>La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</p>
Chiens (Étude Japonaise)	Orale	3.5 7	1 M 1 F	Dose unique	<p><u>Mortalité:</u> 1 chien mâle à 7 mg / kg. Diminution de mouvement spontané et rinçage de la conjonctive palpébrale et de la cavité buccale.</p> <p><u>À 7 mg / kg:</u> une femelle vomissements; 1 mâle hypothermie, couchée sur le ventre. Hématologie / Chimie clinique: Augmentation de la WBC et de la BUN à 10 et 5 mg / kg (mâles).</p> <p>La dose maximale tolérée n'a pas été</p>

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAUX PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
					déterminée.
TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE					
Souris	Orale (diète)	0 2.5 5 10	10 M 10 F	2 mois	<p><u>À 10 mg / kg / jour</u>: Les souris sont mortes durant la semaine 2 de l'étude.</p> <p><u>À 5 mg / kg / jour (mâles et femelles) et 2.5 mg / kg / jour (mâles)</u>: Augmentation de la consommation d'eau.</p> <p><u>À 5 mg / kg / jour</u> - Pathologie: les augmentations liées à la drogue du poids du cœur et du foie.</p>
Rat (Étude japonaise)	Orale (Gavage)	0 4 16 32 64	12 M 12 F	1 mois	<p><u>À 64 mg / kg / jour</u>: Tous les rats sont morts dans les 9 jours.</p> <p><u>À 32 mg / kg / jour</u>: 12/24 rats meurent; la consommation de nourriture a diminué, inhibition de la croissance, ptosis, diminution des mouvements spontanés.</p> <p><u>À 16 et 32 mg / kg / jour</u>: La tendance des résultats sur le poids cardiaques, augmentation du volume urinaire, effet sur l'équilibre électrolytique et les glandes surrénales était similaire à celle de l'étude de 6 mois ci-dessous; augmentation de la BUN à 16 mg / kg (mâles) et à 32 mg / kg (mâles et femelles).</p>
Rat (Étude japonaise)	Orale (gavage)	0 2 7 21	16 M 16 F	3 mois suivi par 1 mois de retrait du médicament	<p><u>21 mg / kg / jour</u>: salivation, inhibition de la croissance, augmentation de l'urée, augmentation du volume urinaire, l'effet sur l'équilibre électrolytique et des glandes surrénales était similaire à celle de l'étude de 6 mois ci-dessous. Aussi dilatation post-mortem de l'intestin grêle sans lésions morphologiques.</p> <p><u>À 7 mg / kg / jour</u>: modifications dans les électrolytes de l'excrétion urinaire.</p> <p>Pas d'effets liés à la drogue à la fin de la phase de retrait de médicament de 1 mois.</p>
Rat	Orale (gavage)	0 2.5	20 M 20 F	6 mois	<u>À tous les niveaux de dose</u> : effets sur les reins: augmentation du

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAUX PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
		5 10			<p>volume urinaire et / ou Na / K / Cl excrétion, diminution du plasma Na / K et / ou Ca / Cl et augmentation de l'urée; Post-mortem: Augmentation du poids du cœur.</p> <p><u>À 10 mg / kg / jour:</u> Effets rénaux: poids des reins a augmenté.</p> <p><u>Histopathologie:</u> épaissement de la zone glomérulée à 5 et 10 mg / kg / jour.</p>
Rat (Japonais)	Orale (gavage)	1.4 7 18	30 M 30 F	12 mois (intérimaire sacrifice 5 / sexe / groupe après 6 mois)	<p><u>Mortalité:</u> 3 rats (2 mâles et 1 femme) à 18 mg / kg / jour.</p> <p><u>À 18 mg / kg / jour:</u> salivation, inhibition de la croissance; Effets rénaux: augmentation du volume urinaire à l'augmentation de l'excrétion des électrolytes et une diminution des électrolytes sériques; augmentation de la BUN.</p> <p><u>À 7 mg / kg / jour:</u> Inhibition de la croissance (mâles); Effets rénaux: les augmentations des volumes urinaires et l'excrétion d'électrolytes.</p> <p><u>Post-mortem:</u> Augmentation de poids des surrénales (à 18 mg / kg), augmentation de la masse relative du coeur (18 et 7 mg / kg), l'intestin grêle dilaté sans changement morphologique (18 mg / kg).</p> <p><u>Histopathologie:</u> principales conclusions: l'élargissement de la zone glomérulée des surrénales (18 et 7 mg / kg).</p>
Chien	Orale (gavage)	0.5 a 4	2 M 2 F	10 jours supplémentaires de dose d'étude de nitraton (0,5 mg / kg / jour)	<p><u>À 4 mg / kg:</u> mort de tous les (4/4) chiens précédés dans 3 chiens par faible pression artérielle systolique, bradycardie, troubles du rythme cardiaque et la conduction. Les signes cliniques comprenaient la peau pâle, l'hypothermie et la prostration.</p> <p><u>Histopathologie:</u> a montré des foyers de nécrose des myocytes et une vacuolisation sarcoplasmique dans le ventricule gauche, et le muscle</p>

ESPÈCES	VOIE	DOSE base mg/kg/jour	ANIMAUX PAR NIVEAU DE DOSE	DURÉE	RÉSULTATS
					papillaire du ventricule gauche, le muscle papillaire et les oreillettes gauche et droite. Congestion et/ou oedème dans plusieurs organes (c.-à-gastro / paroi de la vessie biliaire des voies et les tissus environnants ainsi que le tissu conjonctif entourant les deux reins).
Chien	Orale	0 0.25 0.5 1	3 M 3 F	6 mois	<p><u>À tous les niveaux de dose:</u> augmentation du volume urinaire et de l'excrétion urinaire des électrolytes (non liée à la dose). Réduction de la pression artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque.</p> <p><u>À 1 mg / kg / jour - pathologie:</u> Augmentation du poids relatif du cœur pour 4/6 chiens, lésion inflammatoire de la paroi de l'oreillette droite a été vu ce qui a été considéré comme la suite de modifications hémodynamiques excessives.</p>
Chien	Orale	0 0.125 0.25 0.5	4 M 4 F	12 mois	<p><u>À 0,5 mg / kg / jour:</u> réduction de la pression artérielle et augmentation de la fréquence cardiaque; augmentation du volume urinaire et de l'excrétion urinaire des électrolytes (femelles).</p> <p><u>À 0,5 mg / kg / jour - Pathologie:</u> À montré des lésions inflammatoires de la paroi de l'oreillette droite chez 1/8 chiens, semblables à celle de l'étude de 6 mois ci-dessus, et diffuser une hyperplasie gingivale.</p>

MUTAGENICITÉ

Étude	Organisme d'essai	Dose	Voie	Principaux résultats
<u>Test Ames</u> (modifié) Plate dosage quantitatif (PAQ) et activation métabolique (AM) avec des microsomes hépatiques	<u>Salmonella typhimurium:</u> Souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100	10 à 0,02 mg / plaque (PAQ) de 0,2 à 0,0005 mg / plaque (AM)	<u>In vitro</u>	Aucune preuve de la fréquence de mutation.
<u>Tests in vivo cytogénétiques</u>	moelle osseuse de souris	20 mg / kg dose unique de 10 mg / <u>In-vivo</u> p.o. s.c.kg / jour	<u>In vivo</u> p.o. s.c.	Aucune indication de cassures chromosomiques ou mutagènes observée.

Étude	Organisme d'essai	Dose	Voie	Principaux résultats
		pendant 5 jours		
Essais cytogénétiques in vitro avec ou sans activation métabolique [des enzymes des microsomes de foie de rat (S-9)]	lymphocytes humains	Sans activation métabolique: De 0,01 à 1000 µg / M1 de milieu de culture Avec activation métabolique: De 1,0 à 25 µg / M1 de milieu de culture.	<u>In Vitro</u>	Non-activation: Aucun signe d'induction de rupture chromosomique observée à des doses de 1,0 µg / ml et au-dessous. À des niveaux plus élevés que 1,0 pg / ml, le composé produit une inhibition de la mitose. Activation: Aucun médicament n'induit l'activité clastogénique observés à des niveaux allant jusqu'à 10 pg / mL. Des niveaux plus élevés produits l'inhibition de la mitose.
Plate dosage quantitatif (PAQ) de l'urine de souris	Souches de Salmonella typhimurium: TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100.	0, 1, 10 et 20 mg/kg	In vivo p.o.	Aucune incidence d'un mutagène excrétée.
L 5178Y/TK +/- essai de mutation génique avec et sans foie fraction S-9	cellules de lymphome de souris	1.2 - 38 µg/mL	In vitro	Aucune preuve de l'activité de mutation de gène.

CARCINOGENICITÉ

Il n'y avait aucune preuve d'un effet cancérigène quand le Septa-Amlodipine a été administré dans le régime alimentaire pendant 24 mois à des rats jusqu'à 2,5 mg / kg / jour. Le Septa-Amlodipine a également été administré pendant 24 mois dans l'administration alimentaire à des souris à des doses allant jusqu'à 2,5 mg / kg / jour et aucune preuve de cancérigénicité n'a été observée.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Espèces	Voie	Dose base/mg/kg/jour	Animaux par niveau de dose	Durée	Résultats
Fertilité					
Rat (SD) (étude japonaise)	Orale (gavage)	0 1.4 7 18	24 M ⁺ 24 F	Mâles 71 jours avant et pendant l'accouplement. Femelles 14 jours avant et pendant l'accouplement et jusqu'à 7 jours de gestation.	À 18 mg / kg: Dépréciation du gain de poids corporel (femelles). Il n'y avait pas d'effets du médicament sur la copulation ou le taux de grossesse, ni aucune preuve embryotoxique ou tératogène.
Tératologie					
Rat (Charles River CD / SD)	Orale (gavage)	0 2 5 10	20 F	6-15 jours après l'insémination. Hystérectomies au jour 20 de la gestation.	No effects were observed.
Rat (SD)	Orale	0	34 F	7-17 jours post-	On n'a observé aucun effet, sauf

Espèces	Voie	Dose base/mg/kg/jour	Animaux par niveau de dose	Durée	Résultats
(étude japonaise)	(gavage)	3 7 18		insémination. 2/3 des barrages sacrifiés le jour 21 de la gestation. Génération F1 a suivi.	dans les barrages. À 18 mg / kg: la réduction de la prise alimentaire et le gain de poids corporel.
Lapin (japonais blanc) Étude japonaise	Orale	0 3 7 18	18 or 19 F	Jour 6 au jour 18 de la gestation.	À 18 et 7 mg / kg: diminution du poids corporel de la mère (18 Mg / kg) diminution de la consommation alimentaire (18 et 7 mg / kg). Aucune preuve que le médicament induit une foetotoxicité ou de tératogénicité.
Périnatale et postnatale					
Rat (SD) Étude japonaise	Orale (gavage)	0 1.4 2.8 7.0	25 F	Jour 17 de la gestation au jour 21 post-partum.	As in the combined Fertility/Perinatal Study above; at the high dose level (7.0 mg/kg/day) adverse effects were observed on parturition and number of viable pups at birth and day 4 post-partum. Comme dans l'étude combinée fertilité/périnatale ci-dessus; à la dose la plus élevée (7,0 mg / kg / jour) des effets indésirables ont été observés sur la parturition et le nombre de bébés viables à la naissance et 4 jours post-partum.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abernethy DR, Gutkowska J, Lambert MD. Amlodipine in elderly hypertensive patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7):S67-71.
2. Bernink PJLM, de Weerd P, ten Cate FJ, Remme WJ, Barth J, Enthoven R, Haagen FDM, Holwerda NJ, Klomps HC, and Coinvestigators. An 8-week double-blind study of amlodipine and diltiazem in patients with stable exertional angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(Suppl 1):S53-6.
3. Burris JF, Ames RP, Applegate WB, Ram CVS, Davidov ME, Mroczek WJ. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7):S98-102.
4. Cappuccio FP, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DRJ, Buckley MG, Miller MA, MacGregor GA. Effects of amlodipine on urinary sodium excretion, renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide and blood pressure in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1991; 5:115-19.
5. Flynn JT. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Amlodipine in Children with Hypertension *J Pediat* 2004; Vol 145/3 pp 353-359.
6. Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL, Wombolt DG. A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7): S103-6.
7. Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Koehn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2:154-7.
8. Glasser SP, West TW. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988;62:518-22.
9. Hosie J, Bremner AD, Fell PJ, James IGV, Saul PA, Taylor SH. Comparison of early side effects with amlodipine and nifedipine retard in hypertension. *Cardiology* 1992; 80(Suppl 1):54-9.
10. Klein W, Mitrovic V, Neuss H, Schleppe M, Cocco G, Prager G, Fitscha P, Meisner W. A 6-week double-blind comparison of amlodipine and placebo in patients with stable exertional angina pectoris receiving concomitant β -blocker therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 1):S50-2.
11. Lopez LM, Thorman AD, Mehta JL. Effects of amlodipine on blood pressure, heart rate, catecholamines, lipids and responses to adrenergic stimulus. *Am J Cardiol* 1990;66:1269-71.
12. Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. Comparison of amlodipine and

- verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7):S89-93.
13. Lund-Johansen P, Omvik P, White W, Digranes O, Helland B, Jordal O, Stray T. Long-term haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essential hypertension. *J Hypertens* 1990;8(12):1129-36.
 14. Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22 (1):22-31.
 15. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1991; 41(3):478-505.
 16. Taylor SH. Amlodipine in post-infarction angina. *Cardiology* 1992;80(Suppl 1):26-30.
 17. Taylor SH, Lee P, Jackson N, Cocco G. A double-blind, placebo-controlled, parallel dose-response study of amlodipine in stable exertional angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17 (Suppl 1):S46-9.
 18. Toupance O, Lavaud S, Canivet E, Bernaud C, Hotton JM, Chanard J. Antihypertensive effect of amlodipine and lack of interference with cyclosporine metabolism in renal transplant recipients. *Hypertension* 1994;24(3):297-300.
 19. Treatment of Mild Hypertension Research Group. The treatment of mild hypertension study: a randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. *Arch Intern Med* 1991;151:1413-23.
 20. Varonne J, Investigators of Study AML-NY-86-002. The efficacy and safety of amlodipine in the treatment of mild and moderate essential hypertension in general practice. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(Suppl 1):S30-3.
 21. Vetovec G, Dailey S, Kay GN, Epstein A, Plumb V. Hemodynamic and electrophysiologic effects of amlodipine, a new long-acting calcium antagonist: preliminary observations. *Am Heart J* 1989; 118 (5Pt2):1104-5.
 22. Monographie de produit pour ^{Pr} Norvasc[®] (comprimés de bésylate d'amlodipine). Pfizer Canada inc. Contrôle de la présentation No.165747; Date de révision: 11 septembre 2013.

**RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR
PARTIE III**

Pr SEPTA-AMLODIPINE
(Comprimés de bésylate d'amlodipine)

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie de la «monographie de produit» publiée à la suite que les comprimés de Septa-Amlodipine ont été approuvée pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne vous dit pas tout le Septa-Amlodipine. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Qu'est-ce que le médicament est utilisé pour:

Le Septa-amlodipine a été prescrit à vous pour:

- Le traitement de l'hypertension artérielle (hypertension), ou
- La gestion d'un type de douleur thoracique appelée angine.

Le Septa-amlodipine peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments pour traiter ces conditions.

Ce qu'il fait:

Le Septa-amlodipine est un type de médicament connu comme un bloqueur de canaux calciques (BCC).

Le Septa-Amlodipine permet à vos vaisseaux sanguins de relaxer, ce qui permet à votre sang de circuler plus facilement et aide à réduire votre pression artérielle.

Le Septa-Amlodipine contrôle la douleur de poitrine, l'amélioration de l'approvisionnement en sang et en oxygène au coeur et en réduisant sa charge de travail.

Quand il ne doit pas être utilisé:

Ne pas utiliser les comprimés de Septa-Amlodipine si:

- Vous êtes allergique à l'amlodipine (l'ingrédient actif dans les comprimés de bésylate d'amlodipine), ou aux ingrédients inactifs énumérés sous la rubrique «Les ingrédients non médicinaux» ci-dessous.
- Vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament similaire.
- Vous avez de très basses pressions sanguines (moins de 90 mmHg de systoliques).

Quel est l'ingrédient médicinal :

Bésylate d'amlodipine

Les ingrédients non médicinaux sont:

Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique de type A, citrate acide de sodium, croscarmellose sodique, crospovidone et stéarate de magnésium.

Dans quelle forme posologique vient-il:

Comprimés de 5 mg et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine).

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser les comprimés de Septa-Amlodipine parler à votre médecin ou votre pharmacien si:

- Vous avez déjà eu des maladies cardiaques ou des vaisseaux sanguins.
- Vous avez une sténose aortique (rétrécissement d'une valve du cœur).
- Vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux.
- Vous avez de très basses pressions sanguines (moins de 90 mmHg de systoliques).
- Vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte.
- Le Septa-Amlodipine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si votre médecin vous dit le contraire.
- Vous allaitez. Ne pas allaiter tout en prenant du Septa-Amlodipine.
- Vous avez plus de 65 ans.

Le Septa-amlodipine peut parfois causer une pression artérielle basse (hypotension). Votre pression artérielle doit être étroitement surveillée, en particulier si vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou si vous prenez d'autres médicaments pour abaisser votre tension artérielle.

Si vous prenez du Septa- amlodipine avec un médicament connu comme bêtabloquants (egacebutolol, aténolol, métoprolol, nadolol), n'arrêtez pas soudainement l'aide de bêtabloquant. Si votre médecin vous conseille de cesser l'utilisation de bêtabloquant, la dose doit être diminuée progressivement, tel que recommandé par votre médecin, avant d'arrêter complètement.

Les comprimés de Septa-Amlodipine ne sont pas recommandés pour une utilisation chez les enfants de moins de 6 ans.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Dites à votre médecin ou votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez y compris les médicaments, les médicaments sans ordonnance et les remèdes naturels à base de plantes. Mentionnez également si vous consommez des boissons alcoolisées ou des drogues.

Interaction médicament-médicament:

Les médicaments qui peuvent interagir avec le Septa-Amlodipine comprennent:

- Cyclosporine
- Érythromycine, un antibiotique
- Diltiazem
- Antifongiques azolés (ex: kétoconazole, itraconazole)
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir)
- Bêtabloquants
- Sildénafil (VIAGRA)
- Simvastatine

Interaction médicament-herbe

- Moût St-John

Interaction médicament-aliment:

Ne pas manger de pamplemousse ou boire du jus de pamplemousse avec le Septa-Amlodipine.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Prenez les comprimés de Septa-Amlodipine exactement comme prescrit par votre médecin. Il peut être plus facile de prendre votre dose si vous le faites à la même heure chaque jour, comme au petit déjeuner ou au dîner, ou au moment du coucher. N'arrêtez pas de prendre votre médicament sans avoir informé votre médecin.

Dose habituelle:

Autant pour la haute pression sanguine et la douleur à la poitrine, la dose initiale recommandée de Septa-Amlodipine est de 5 mg une fois par jour. Si nécessaire, votre médecin peut augmenter votre dose jusqu'à une dose maximale de 10 mg une fois par jour.

Utilisation chez les patients avec une maladie du foie:

La dose initiale est de 2,5 mg une fois par jour et peut être progressivement augmentée par votre médecin.

Utilisation chez l'enfant (âgé de 6-17 ans):

La dose recommandée est de 2,5 mg à 5 mg une fois par jour.

Surdosage:

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même s'il n'y a pas de symptômes.

Un ou plusieurs des signes suivants peuvent se produire dans une overdose: Pression artérielle basse et un rythme cardiaque rapide.

Dose oubliée:

Si vous manquez une dose, prenez-la dès que vous vous souvenez. Si ça fait plus de 12 heures depuis que vous avez manqué votre dernière dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de l'effet escompté, tout médicament peut provoquer des effets indésirables. Les effets secondaires les plus communs de Septa-Amlodipine incluent le gonflement (oedème) et des maux de tête.

Cependant, vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien sans tarder si l'un des symptômes suivants persiste ou devient gênant:

- Fatigue, somnolence extrême
- Douleurs d'estomac, nausées
- Vertiges

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Commun	Rougeur (sensation de chaleur ou au chaud dans votre visage)	√		
	Gonflement des chevilles ou des jambes	√		
Peu fréquent	Arythmie (battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers)		√	
	Augmentation de la fréquence, gravité, durée de l'angine (en appuyant ou en pressant la douleur dans la poitrine) ou crise cardiaque		√	
	Jaunisse (jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, nausées et vomissements, perte d'appétit)		√	
	Réactions allergiques (éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, de la gorge, des lèvres, difficulté à respirer ou à avaler)		√	√

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu lors de la prise de Septa-Amlodipine, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés de Septa-Amlodipine hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez les comprimés de Septa-Amlodipine à température ambiante (entre 15°C - 30°C). Protéger le Septa-Amlodipine de la lumière.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné, associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes:

- **En ligne à www.healthcanada.gc.ca/medeffect**
- **Appelez sans frais au 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et envoyer par:**
 - **Télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**

- Par courrier: Canada Vigilance Program
Health Canada
Indice de l'adresse: 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire Canada Vigilance et les directives de déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site web de MedEffet™ Canada à www.healthcanada.gc.ca/medeffect

REMARQUE: Si vous avez besoin de renseignements sur la gestion des effets secondaires, s'il vous plaît communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

PLUS D'INFORMATIONS

Ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec le distributeur, Septa Pharmaceuticals, inc. 905.564.5665.

ou par courriel, au: info@septapharmaceuticals.com

Ce dépliant a été préparé par Septa Pharmaceuticals, inc.

Date de préparation: 28 mai 2014