

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SANDOZ FELODIPINE

(félodipine)

Comprimés à libération prolongée
5 mg et 10 mg

Norme du fabricant

Agent antihypertenseur

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, Québec
J4B 7K8

Date de révision : 04 mars 2015

Numéro de contrôle : 182441

Pr SANDOZ FELODIPINE

(féلودipine)
Comprimés à libération prolongée
5 mg et 10 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La féلودipine est un inhibiteur d'afflux d'ions calcium (bloqueur des canaux calciques). La féلودipine fait partie de la classe des dihydropyridines des bloqueurs des canaux calciques.

Mode d'action

L'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments semble relier à son action cellulaire spécifique d'inhibition sélective de l'afflux transmembranaire d'ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement de calcium extracellulaire dans les cellules à travers des canaux ioniques spécifiques. La féلودipine bloque l'afflux transmembranaire de calcium à travers les canaux lents sans affecter de manière significative l'afflux transmembranaire de sodium à travers les canaux rapides. Cela entraîne une diminution des ions calcium libres disponibles dans les cellules des tissus susmentionnés.

La féلودipine ne modifie pas le calcium sérique total. Des études in vitro montrent que les effets de la féلودipine sur les mécanismes contractiles sont sélectifs, avec davantage d'effets sur le muscle lisse vasculaire que sur le muscle cardiaque. Des effets inotropes négatifs peuvent être détectés in vitro, mais ces effets n'ont pas été observés chez l'animal non castré.

L'effet de la féلودipine sur la tension artérielle chez l'homme est principalement la conséquence d'une diminution de la résistance vasculaire périphérique fonction de la dose, avec une augmentation réflexe modérée de la fréquence cardiaque (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique).

Pharmacocinétique

La féلودipine est complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal après une administration par voie orale. En raison de la biotransformation rapide de la féلودipine au cours de son premier passage dans la circulation porte, la disponibilité systémique est d'environ 15 % et n'est pas fonction de la dose lorsque celle-ci est de l'ordre de 5 à 20 mg par jour. Le taux de liaison de la féلودipine aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %. Elle est principalement liée à la fraction albumine.

La féلودipine est massivement métabolisée dans le foie, principalement par le cytochrome P450 CYP 3A4. Après 72 heures, environ 70 % d'une dose donnée est excrétée sous forme de métabolites dans

les urines, et 10 % est sécrétée dans les selles. Moins de 0,5 % de la dose est retrouvée inchangé dans les urines. Six métabolites, qui représentent 23 % de la dose orale, ont été identifiés : aucun ne présente une activité vasodilatatrice significative.

On a observé que la féلودipine a une clairance sanguine moyenne de 914 ± 355 mL/min chez le patient hypertendu, de 606 ± 245 mL/min chez le patient hypertendu âgé et de 1337 ± 413 mL/min chez le jeune sujet volontaire sain. Sa demi-vie terminale moyenne était de $24,5 \pm 7,0$ heures chez le patient hypertendu, de $27,5 \pm 8,4$ heures chez le patient hypertendu âgé et de $14,1 \pm 5,6$ heures chez le jeune sujet volontaire sain.

La formulation à libération prolongée augmente la durée de la phase d'absorption de la féلودipine, ce qui se traduit par une augmentation du temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) et une diminution de la concentration plasmatique maximale (C_{max}). Le temps t_{max} moyen varie de 2,5 à 5 heures. L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique par rapport au temps et la concentration C_{max} sont linéairement fonction de la dose dans la plage comprise entre 10 et 40 mg. Après l'administration de féلودipine chez les patients hypertendus, la concentration C_{max} moyenne à l'état d'équilibre est environ 20 % plus élevée après des doses multiples qu'après une dose unique. Aucune augmentation de l'ASC n'est observée lors de l'administration de doses multiples. La concentration C_{max} et l'ASC après des doses répétées peuvent aller jusqu'à tripler d'un individu à un autre, ce qui indique la nécessité de personnaliser le dosage.

La biodisponibilité de la féلودipine n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal. Toutefois, la concentration plasmatique maximale de féلودipine (C_{max}) augmente sensiblement, soit de 1,5 à 2 fois, lorsque la féلودipine est prise après un repas riche en lipides ou glucides, comparativement à ce qui est observé lorsqu'elle est prise à jeun. Comme les effets de la féلودipine sur la tension artérielle sont liés aux concentrations plasmatiques, cette augmentation de la concentration C_{max} peut provoquer une diminution cliniquement significative de la tension artérielle. Par conséquent, la féلودipine ne doit pas être administrée au cours de repas riches en lipides ou en glucides. Toutefois, les caractéristiques d'absorption de la féلودipine ne sont pas affectées lorsque la féلودipine est administrée avec un repas léger pauvre en lipides et en glucides (par exemple 2 tranches de pain grillé avec du fromage, 150 mL de lait avec des flocons de maïs et 150 mL de jus d'orange).

Des études effectuées chez des sujets volontaires sains de sexe masculin ont montré des modifications significatives de la pharmacocinétique de la féلودipine lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec du jus de pamplemousse. Lors de l'administration d'une dose unique de comprimés de féلودipine 5 mg seuls avec 200 mL de jus de pamplemousse ou avec 200 mL d'eau, l'ASC et la concentration C_{max} de féلودipine ont été multipliées par trois dans les cas où le médicament a été pris avec le jus de pamplemousse par rapport à ceux où il a été pris avec de l'eau. Lorsque la féلودipine a été administrée sous forme de comprimés de 10 mg à libération prolongée avec 250 mL de jus de pamplemousse, l'ASC et la concentration C_{max} ont doublé en comparaison de 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 féلودipine, on a observé une interaction significative d'un point de vue pharmacocinétique (voir PRÉCAUTIONS – Interaction avec le jus de pamplemousse).

Les concentrations plasmatiques de fêlodipine, après une seule dose orale et à l'état d'équilibre, augmentent en fonction de l'âge. La clairance moyenne de la fêlodipine chez le patient hypertendu âgé (âge moyen 74 ans) était à peine égale à 45 % de celle chez le jeune sujet volontaire (moyenne d'âge 26 ans). À l'état d'équilibre, l'ASC moyen chez le jeune sujet volontaire était égale à 39 % de celle chez la personne âgée.

Chez le patient présentant une affection hépatique, la clairance de la fêlodipine a été réduite à environ 60 % de celle observée chez le jeune sujet volontaire sain.

L'insuffisance rénale ne modifie pas le profil de concentration plasmatique de la fêlodipine. Bien que des concentrations plus élevées de métabolites soient présentes dans le plasma en raison de la baisse de l'excrétion urinaire, ceux-ci sont inactifs sur le plan hémodynamique.

Les études chez l'animal ont démontré que la fêlodipine traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

Pharmacodynamique

L'effet hémodynamique de l'administration aiguë de fêlodipine consiste en une baisse de la résistance périphérique totale, ce qui conduit à une diminution de la tension artérielle associée à une augmentation réflexe modérée de la fréquence cardiaque. Cette augmentation réflexe de la fréquence cardiaque se produit fréquemment au cours de la première semaine de traitement et s'atténue généralement au fil du temps. Une augmentation de la fréquence cardiaque de 5 à 10 pulsations par minute peut être observée dans le cas d'une administration chronique. L'effet sur la fréquence cardiaque est inhibé par les agents bêta-bloquants. Après l'administration de fêlodipine, une diminution de la tension artérielle se produit généralement dans les deux à cinq heures.

Dans le cadre d'une administration chronique, un contrôle certain de la tension artérielle dure pendant environ 24 heures; les baisses de la tension artérielle diastolique aux concentrations plasmatiques minimales étaient égales à 40 à 60 % de celles observées aux concentrations plasmatiques maximales. L'effet antihypertenseur est fonction de la dose et est en corrélation avec la concentration plasmatique de fêlodipine.

Aux doses thérapeutiques, la fêlodipine n'a aucun effet sur la conduction du système de conduction du cœur, ni sur la période réfractaire au niveau du nœud AV. Aucun effet direct autre que ceux enregistrés après un blocage des récepteurs bêta n'est observé lorsque la fêlodipine est administrée en concomitance.

La résistance vasculaire rénale est diminuée par la fêlodipine, tandis que le taux de filtration glomérulaire reste inchangé. Au cours de la première semaine de traitement, on a observé une légère diurèse, natriurèse et kaliurèse. Aucun effet significatif sur les électrolytes sériques n'a été observé pendant un traitement à court et à long terme. Il ne se produit aucune rétention hydrosodée générale pendant un traitement à long terme. Lors des essais cliniques, des hausses des taux plasmatiques de noradrénaline ont été observées.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Felodipine (féلودیپینه) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Sandoz Felodipine doit normalement être utilisé chez les patients chez qui un traitement par diurétiques ou bêta-bloquants s'est avéré inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

Sandoz Felodipine peut être essayé comme agent initial chez les patients chez qui l'utilisation de diurétiques et/ou de bêta-bloquants est contre-indiquée ou chez les patients souffrant de problèmes médicaux avec lesquels ces médicaments causent souvent des effets indésirables sérieux.

L'association de féلودیپینه et d'un diurétique thiazidique ou d'un bêta-bloquant s'est révélée compatible et a montré un effet antihypertenseur additif. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de féلودیپینه avec d'autres agents antihypertenseurs n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

La féلودیپینه est contre-indiquée chez :

1. Les patients présentant une hypersensibilité connue à la féلودیپینه ou à tout autre composant de Sandoz Felodipine.
2. Les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres dihydropyridines.
3. Les femmes en âge de procréer, pendant la grossesse et pendant l'allaitement. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la grossesse ont été signalés chez les animaux.

Effets tératogènes

Des études réalisées sur des lapines gravides qui avaient reçu des doses de 0,46, 1,2, 2,3 et 4,6 mg/kg/jour (de 0,4 à 4 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en 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 variations semblaient fonction de la dose; elles ont été observées même avec la dose la plus faible. Ces variations ont également été constatées avec d'autres agents de la classe des dihydropyridines. Aucune anomalie fœtale similaire n'a été observée chez les rates qui avaient reçu de la féلودیپینه.

Dans une étude de tératologie réalisée chez le macaque de Buffon, 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 fertilité et la performance générale de reproduction chez le rat, le prolongement de la mise bas accompagné d'un travail difficile et l'augmentation de la mortalité fœtale et post-natale précoce ont été observés dans les groupes traités avec des doses de

9,6 mg/kg/jour et plus.

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

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque congestive

L'innocuité et l'efficacité de la fêlodipine chez les patients présentant une insuffisance cardiaque n'ont pas été établies. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de fêlodipine chez des patients hypertendus avec une dysfonction ventriculaire, en particulier lors d'un traitement en concomitance avec un bêta-bloquant. Les études sur les effets hémodynamiques de l'administration aiguë de fêlodipine réalisées chez un petit nombre de patients présentant une insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la New York Heart Association n'ont pas révélé d'effets inotropes négatifs.

Hypotension, ischémie myocardique

La fêlodipine peut parfois déclencher une hypotension symptomatique, mais rarement une syncope. Cela peut provoquer une tachycardie réflexe qui, notamment en présence d'une grave coronaropathie obstructive, peut causer une ischémie myocardique. Une surveillance étroite de la tension artérielle est recommandée pendant la période initiale d'administration et d'ajustement de la posologie.

Il faut prendre soin d'éviter l'hypotension, en particulier chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cérébro-vasculaire et chez les patients prenant des médicaments connus pour faire baisser la tension artérielle.

Arrêt de l'administration des bêta-bloquants

La fêlodipine n'offre aucune protection contre les dangers de l'arrêt brutal d'un traitement par les bêta-bloquants; cet arrêt doit donc passer par la réduction progressive de la dose de bêta-bloquants.

Obstruction à l'éjection

La fêlodipine doit être utilisée avec prudence en présence d'une obstruction à l'éjection ventriculaire gauche.

Lésion dermatologique

Outre le développement d'une vascularite leucocytoclasique, d'autres manifestations dermatologiques ont été observées. Elles incluent des éruptions cutanées et des bouffées vasomotrices. Tous les cas de lésions dermatologiques doivent être rigoureusement diagnostiqués et surveillés.

Emploi concomitant de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4

L'utilisation de la félodipine avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de félodipine et des effets indésirables graves secondaires à celle-ci (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut éviter la prise concomitante de ces médicaments.

Lors d'une étude d'observation menée chez des patients âgés (> 65 ans), l'emploi concomitant de félodipine et de clarithromycine s'est traduit par un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë (comparativement à son emploi avec l'azithromycine; risque relatif approché [félodipine : 2,97 IC à 95 %, 1,09–8,06]).

PRÉCAUTIONS

Œdème périphérique

L'effet indésirable le plus fréquemment observé pendant les essais cliniques a été l'œdème périphérique léger à modéré. L'incidence de cet effet était fonction de la dose. La fréquence de l'œdème périphérique allait de 10 % chez les patients de moins de 50 ans prenant 5 mg par jour à environ 30 % chez ceux de plus de 60 ans prenant 20 mg par jour. Cet effet indésirable se produit généralement dans les 2 à 3 semaines suivant le début du traitement. Il faut prendre soin de distinguer cet œdème périphérique des effets augmentant la dysfonction du ventricule gauche.

Utilisation chez les personnes âgées

Les patients âgés de plus de 65 ans peuvent présenter des concentrations plasmatiques de félodipine élevées et, par conséquent, peuvent nécessiter des doses plus faibles de félodipine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). Il convient de surveiller étroitement la tension artérielle de ces patients pendant la période initiale d'administration et après l'ajustement de la posologie de félodipine. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 10 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Utilisation chez les personnes âgées).

Utilisation chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent présenter des concentrations plasmatiques de félodipine élevées et, par conséquent, peuvent nécessiter des doses plus faibles de félodipine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). Il convient de surveiller étroitement la tension artérielle de ces patients pendant la période initiale d'administration et après l'ajustement de la posologie de félodipine. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 10 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Utilisation chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique).

Hyperplasie gingivale

La félodipine peut provoquer une hypertrophie gingivale chez les patients présentant une gingivite et une parodontite importantes. Toutefois, une bonne hygiène dentaire et le débridement mécanique des dents permettent d'inverser ces changements. Dans de très rares cas, la félodipine a également provoqué l'apparition d'une gingivite.

Grossesse et allaitement

Voir CONTRE-INDICATIONS.

Utilisation chez les enfants

La fêlodipine n'est pas recommandée chez les enfants, car son innocuité et son efficacité chez ces derniers n'ont pas été établies.

Interaction avec le jus de pamplemousse

Les données publiées montrent qu'en raison de l'inhibition du cytochrome P450 qu'il entraîne, le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques et accroître les effets pharmacodynamiques des bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines. Compte tenu de la biodisponibilité absolue de la fêlodipine, il existe la possibilité d'une augmentation significative des effets pharmacodynamiques (voir MODE D'ACTION AND PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). Par conséquent, il convient d'éviter la consommation de jus de pamplemousse avant ou pendant le traitement par fêlodipine.

Lactose

Sandoz Felodipine contient du lactose et ne devrait pas être administré aux patients présentant une intolérance au lactose ou une malabsorption du glucose-galactose héréditaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, il faut faire preuve de prudence lors du traitement de patients prenant 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 fêlodipine et d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation peut modifier la biodisponibilité de la fêlodipine ou de ces autres médicaments. Les posologies des médicaments de métabolisme similaire, particulièrement ceux à faible index thérapeutique, et surtout chez les patients avec une atteinte rénale ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement au début ou à l'arrêt de l'administration concomitant de fêlodipine afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

Substrats des enzymes du cytochrome P450

Les médicaments connus pour être des substrats du système cytochrome P450 comprennent les benzodiazépines, la flécaïnide, l'imipramine, le propafénone, la terfénadine et la théophylline (voir le Tableau 1).

Inhibiteurs enzymatiques du système cytochrome P450

Les médicaments connus pour être des inhibiteurs du système cytochrome P450 comprennent les antifongiques azolés (kétoconazole et itraconazole), la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine et la warfarine. Il a été démontré que les inhibiteurs de l'enzyme

3A4 du système cytochrome P450 provoquaient une hausse des concentrations plasmatiques de féلودipine (voir le Tableau 1).

Inducteurs de l'enzyme CYP 3A4

Il a été démontré que les inducteurs de l'enzyme 3A4 du système cytochrome P450 provoquaient une baisse des concentrations plasmatiques de féلودipine, entre autres *Hypericum perforatum* (millepertuis) (voir la section Interactions médicament-plante médicinale).

Les médicaments connus pour être des inducteurs de l'isozyme 3A4 du cytochrome P450 comprennent le phénobarbital, la phénytoïne, et la rifampicine (voir le Tableau 1).

Autre traitement concomitant

Chez des sujets sains, on n'a observé aucune interaction d'importance clinique lorsque la féلودipine était administrée en concomitance avec l'indométhacine ou la spironolactone.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le Tableau 1 ont fait l'objet de rapports de cas ou d'études d'interactions médicamenteuses ou présentent un risque compte tenu de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments désignés comme contre-indiqués).

Tableau 1 Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Alcool	L'alcool provoque une vasodilatation.	L'alcool peut augmenter les effets hémodynamiques de la féلودipine.
Inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques		
Métoprolol	Une étude de pharmacocinétique sur l'association de la féلودipine et du métoprolol n'a démontré aucun effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de la féلودipine. Cependant, l'ASC et la C _{max} du métoprolol ont augmenté d'environ 31 % et 36 % respectivement.	Au cours d'essais cliniques contrôlés, les bêta-bloquants, dont le métoprolol, administrés en concomitance avec la féلودipine, ont néanmoins été bien tolérés.
Digoxine	Les concentrations plasmatiques maximales (C _{max}) de digoxine ont nettement augmenté lors d'une administration concomitante avec la féلودipine sous forme de comprimés ordinaires.	On n'a observé aucun changement significatif de la C _{max} ou de l'ASC de la digoxine avec la préparation de féلودipine à libération prolongée.
Tacrolimus	La féلودipine peut augmenter la concentration de tacrolimus.	La concentration sérique de tacrolimus doit être surveillée, et un ajustement posologique de cet agent sera peut-être nécessaire s'il est administré en concomitance avec la féلودipine.

Substrats des enzymes du cytochrome P450

benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone, terfénaire, théophylline	Lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la féléodipine, les substrats de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent agir comme des inhibiteurs du CYP 3A4 et provoquer une hausse des concentrations plasmatiques de la féléodipine.	Un ajustement de la dose et une surveillance peuvent s'avérer nécessaires.
---	--	--

Inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450

Cimétidine	Des études sur la pharmacocinétique menées chez des volontaires sains ont révélé une augmentation d'environ 50 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps, ainsi que de la C_{max} de la féléodipine administrée en concomitance avec la cimétidine.	Il est à prévoir qu'une interaction d'importance clinique se produise. On recommande donc d'utiliser de faibles doses de féléodipine au cours d'un traitement concomitant avec la cimétidine.
Clarithromycine	L'emploi concomitant de féléodipine et de clarithromycine a été associé à un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë chez des patients âgés (> 65 ans).	Il faut éviter l'emploi concomitant de clarithromycine et de féléodipine.
Érythromycine	On a observé qu'un traitement concomitant avec de l'érythromycine entraînait une augmentation des concentrations plasmatiques de féléodipine. L'administration concomitante de féléodipine en comprimés à libération prolongée et d'érythromycine entraîne une hausse d'environ 2,5 fois de l'ASC et de la C_{max} et un allongement d'environ 2 fois de la demi-vie de la féléodipine.	Il est à prévoir qu'une interaction d'importance clinique se produise. On recommande donc d'utiliser de faibles doses de féléodipine au cours d'un traitement concomitant avec l'érythromycine.
Itraconazole Kétoconazole	L'administration concomitante d'une autre préparation de féléodipine à libération prolongée et d'itraconazole a entraîné une hausse d'environ 8 fois de l'ASC, une hausse de plus de 6 fois de la C_{max} et un allongement de 2 fois de la demi-vie de la féléodipine.	Il faut faire preuve de vigilance lorsqu'on administre des inhibiteurs du CYP 3A4 en concomitance avec la féléodipine et privilégier une approche prudente pour établir la posologie de la féléodipine.

Inducteurs de l'enzyme CYP 3A4

Phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital	Dans une étude sur la pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques maximales de fêlodipine étaient nettement inférieures chez les patients épileptiques traités à long terme avec des anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) à celles notées chez des volontaires en bonne santé. De plus, l'aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques de fêlodipine en fonction du temps était réduite chez les patients épileptiques à environ 6 % de celle observée chez les volontaires sains.	Comme l'on peut s'attendre à une interaction significative sur le plan clinique, il faut considérer un autre traitement antihypertensif pour ces patients.
--	--	--

Interactions médicament-aliment**Jus de pamplemousse**

L'administration de fêlodipine en concomitance avec du jus de pamplemousse a plus que doublé l'ASC et la C_{max} de la fêlodipine, mais n'a pas allongé sa demi-vie (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Aliments

La biodisponibilité de la fêlodipine est influencée par la présence d'aliments. Lorsque la fêlodipine est administrée avec un régime à haute teneur en lipides ou en glucides, sa C_{max} augmente significativement, par un facteur d'environ 1,5 à 2; l'ASC demeure inchangée. Cette hausse peut entraîner une baisse cliniquement significative de la tension artérielle. Par conséquent, on ne doit pas prendre la fêlodipine avec un repas riche en lipides ou en glucides (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Interactions médicament-plante médicinale***Hypericum perforatum***

Le millepertuis est un inducteur du CYP 3A4 et il a été démontré qu'il provoquait une diminution des concentrations plasmatiques de fêlodipine. Par conséquent, la posologie de la fêlodipine peut devoir être augmentée.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés auxquels ont participé 861 patients atteints d'hypertension essentielle qui étaient traités par fêlodipine en monothérapie à raison de 2,5 à 10 mg une fois par jour, les effets indésirables les plus fréquents ont été l'œdème périphérique et les céphalées.

Les effets indésirables avec une incidence supérieure ou égale à 1,5 % à l'une des posologies recommandées, c'est-à-dire de 2,5 à 10 mg une fois par jour, sont listés par dose dans le Tableau 2, sans égard à la cause des effets. Ces effets ont été signalés lors d'essais cliniques contrôlés où les patients avaient été répartis de façon aléatoire dans des groupes recevant soit une dose fixe de félodipine, soit une dose de départ de 2,5 ou 5 mg une fois par jour qui a, par la suite, été ajustée. **Certains essais cliniques ont porté sur une dose de 20 mg une fois par jour. Bien que l'effet antihypertenseur de la félodipine soit accru à la dose de 20 mg une fois par jour, on a également observé une augmentation disproportionnée de certains effets indésirables, en particulier de ceux associés aux effets vasodilatateurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

Tableau 2. Pourcentage de patients ayant rencontré des effets indésirables lors des essais contrôlés sur la félodipine (N=861)* administrée en monothérapie, sans égard à la cause des effets (incidence des abandons du traitement indiquée entre parenthèses)

Système de l'organisme	Placebo	2,5 mg	5 mg	10 mg
Effets indésirables	n=334	n=255	n=581	n=408
Organisme entier				
Cedème périphérique	3,3 (0,0)	2,0 (0,0)	8,8 (2,2)	17,4 (2,5)
Asthénie	3,3 (0,0)	3,9 (0,0)	3,3 (0,0)	2,2 (0,0)
Système cardiovasculaire				
Palpitations	2,4 (0,0)	0,4 (0,0)	1,4 (0,3)	2,5 (0,5)
Bouffées de chaleur/ bouffées vasomotrices	0,9 (0,3)	3,9 (0,0)	6,2 (0,9)	8,4 (1,2)
Digestives				
Nausées	1,5 (0,9)	1,2 (0,0)	1,7 (0,3)	1,0 (0,7)
Dyspepsie	1,2 (0,0)	3,9 (0,0)	0,7 (0,0)	0,5 (0,0)
Constipation	0,9 (0,0)	1,2 (0,0)	0,3 (0,0)	1,5 (0,2)
Système nerveux				
Céphalées	10,2 (0,9)	10,6 (0,4)	11,0 (1,7)	14,7 (2,0)
Vertiges	2,7 (0,3)	2,7 (0,0)	3,6 (0,5)	3,7 (0,5)
Paresthésie	1,5 (0,3)	1,6 (0,0)	1,2 (0,0)	1,2 (0,2)
Respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	1,8 (0,0)	3,9 (0,0)	1,9 (0,0)	0,7 (0,0)
Toux	0,3 (0,0)	0,8 (0,0)	1,2 (0,0)	1,7 (0,0)
Peau				
Éruption cutanée	0,9 (0,0)	2,0 (0,0)	0,2 (0,0)	0,2 (0,0)

* Certains patients n'ont pas toujours été exposés à la même dose de fêlodipine.

Les effets indésirables qui sont survenus chez 0,5 à 1,5 % des patients ayant reçu de la fêlodipine soit dans le cadre de l'un des essais cliniques contrôlés à des doses se situant dans la plage posologique recommandée, c'est-à-dire de 2,5 à 10 mg une fois par jour, soit dans le cadre de la pharmacovigilance, sont listés ci-dessous. Ces événements sont listés par ordre décroissant de gravité au sein de chaque catégorie, sans égard au lien avec le traitement par fêlodipine :

organisme entier : douleurs thoraciques, œdème facial, symptômes grippaux, fièvre; **système cardiovasculaire** : tachycardie, extrasystoles, hypotension orthostatique, bradycardie; **appareil digestif** : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale, flatulences, régurgitations acides, hépatite cholestatique, hyperplasie gingivale, hypertrophie des glandes salivaires; **métabolisme** : élévation des ALT (SGPT); **appareil locomoteur** : arthralgie, crampes musculaires, myalgie; **système nerveux et psychique** : insomnie, dépression, anxiété, irritabilité, nervosité, somnolence, baisse de la libido, tremblements, confusion; **appareil respiratoire** : dyspnée, épistaxis; **peau** : prurit, érythème polymorphe, érythème noueux, vascularite leucocytoclastique, urticaire, réactions de photosensibilité; **organes des sens** : troubles de la vue; **appareil génito-urinaire** : impuissance/dysfonctionnement sexuel, miction fréquente, miction impérieuse, dysurie, polyurie.

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

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

Analyses de laboratoire

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Symptômes

Un surdosage peut provoquer une vasodilatation périphérique excessive associée à une hypotension marquée et éventuellement à une bradycardie.

Traitement

En présence d'un surdosage identifié, il est possible d'utiliser du charbon actif. Si une hypotension

grave survient, un traitement symptomatique doit être mis en place. Le patient doit être placé en position couchée avec les jambes surélevées. L'administration intraveineuse de liquides peut être utilisée pour traiter l'hypotension. Une perfusion d'une solution de remplissage vasculaire permet d'augmenter le volume plasmatique. Lorsque l'hypotension s'accompagne d'une bradycardie, une dose de 0,5 à 1 mg d'atropine doit être administrée par voie intraveineuse. Des médicaments sympathomimétiques affectant principalement les récepteurs α 1-adrénergiques peuvent être administrés si les mesures ci-dessus sont jugées insuffisantes. Le retrait de la félodipine de la circulation sanguine par hémodialyse n'a pas été établi.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les comprimés Sandoz Felodipine doivent être avalés entiers, sans les écraser ni les mâcher. Les comprimés ne doivent pas être administrés avec un repas riche en glucides ou en lipides (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

La dose initiale généralement recommandée est de 5 mg une fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Utilisation chez les personnes âgées, et même section – Utilisation chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique).

La posologie doit être ajustée selon la réponse du patient au traitement. Le cas échéant, les ajustements doivent se faire à intervalles d'au moins deux semaines.

La posologie d'entretien varie entre 2,5¹ et 10 mg une fois par jour.

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

Il n'est généralement pas nécessaire de modifier la posologie recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Utilisation chez les personnes âgées

Les patients âgés de plus de 65 ans peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de félodipine. Aussi, il est recommandé de ne pas dépasser une posologie de départ de 2,5 mg une fois par jour. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 10 mg (voir PRÉCAUTIONS – Utilisation chez les personnes âgées).

Emploi chez les enfants

Sandoz Felodipine n'est pas recommandé chez les enfants (voir PRÉCAUTIONS – Emploi chez les enfants).

Utilisation chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de félodipine. Aussi, il est recommandé de ne pas dépasser une posologie de départ de

¹ Sandoz Felodipine n'est pas disponible en comprimés à libération prolongée, contenant un dosage de 2.5 mg.

2,5 mg une fois par jour. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 10 mg (voir PRÉCAUTIONS – Utilisation chez les patients souffrant d’une insuffisance hépatique).

Emploi chez les personnes atteintes d’insuffisance rénale

En règle générale, il n’est pas nécessaire de modifier la posologie recommandée chez les patients souffrant d’insuffisance rénale.

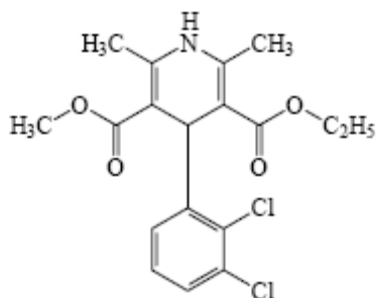
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : félodipine

Nom chimique : Éthyl méthyl (RS)-4-(2,3-dichlorophényl)-1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate

Formule structurelle :



Formule moléculaire : C₁₈H₁₉Cl₂NO₄

Masse moléculaire : 384,26

Description : La félodipine est une poudre cristalline blanche ou jaune. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau et soluble dans l'acétone, l'éthanol, le méthanol et le dichlorométhane.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés Sandoz Felodipine sont des comprimés pelliculés à libération prolongée, contenant un dosage de 5 mg ou de 10 mg de féلودipine.

Sandoz Felodipine 5 mg : Comprimé pelliculé rouge pâle à gris-rouge, de forme ronde biconvexe, portant l'inscription « F5 » sur un côté.

Sandoz Felodipine 10 mg : Comprimé pelliculé rouge pâle à gris-rouge, de forme ronde biconvexe, portant l'inscription « F10 » sur un côté.

Noyau du comprimé : Féلودipine, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, hydroxypropyl-méthylcellulose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium,

Enrobage : Polyéthylène glycol, dioxyde de titane, oxyde de fer (jaune), oxyde de fer (rouge), lactose monohydraté, hydroxypropyl-méthylcellulose

Chaque dosage de comprimé est disponible en plaquettes alvéolées de 30 et en bouteilles de 100.

REMARQUE : Ces comprimés à libération prolongée ne doivent pas être divisés, écrasés ou mâchés.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude randomisée et croisée à trois- bras sur la bioéquivalence a été réalisée en utilisant des comprimés à libération prolongée de Sandoz Felodipine, Plendil^{MD} et Renedil^{MD} 10 mg administrés en dose unique de 10 mg chez des sujets adultes sains de sexe masculin à jeun, à l'état nourri et à l'état d'équilibre. Les tableaux ci-dessous montrent que Sandoz Felodipine est bioéquivalent au produit de référence canadien, Plendil^{MD}, et à une autre formulation à libération modifiée qui est actuellement commercialisée au Canada, Renedil^{MD} :

Étude réalisée auprès de sujets à jeun

Féلودipine (1 comprimé de 10 mg à libération prolongée) De données mesurées non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (Coefficient de variation [CV] %)					
Paramètre	Sandoz Felodipine (A)	^{Pr} Plendil ^{MD} (B)	^{Pr} Renedil ^{MD} (C)	A vs B Rapport en % des moyennes géométriques (Intervalle de confiance de 90 %)	A vs C Rapport en % des moyennes géométriques (Intervalle de confiance de 90 %)
ASC_T (pg•h/mL)	32 468,18 35 458,79 (42,09)	35 672,80 38 213,06 (37,30)	34 656,34 37 971,03 (45,17)	91,02 (84,68-97,83)	93,69 (87,16-100,70)
ASC_∞ (pg•h/mL)	34 184,44 37 392,66 (42,56)	37 239,45 40 050,32 (38,36)	36 504,92 40 150,77 (46,26)	91,80 (85,38-98,69)	93,64 (87,10-100,68)
C_{max} (pg/mL)	2 040 2 320 (52,16)	2 450 2 800 (53,57)	2 420 2 750 (51,64)	83,27 (74,04-93,66)	84 (74,68-94,48)
T_{max}[§] (h)	4,50 (1,00-12,0)	4,50 (2,00-16,1)	4,50 (2,50-12,0)		
T_{1/2}^ε (h)	16,08 (34,55)	16,37 (27,77)	16,94 (30,45)		

§ Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement

ε Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Plendil^{MD} est fabriqué par AstraZeneca Canada Inc. et a été acheté au Canada

Renedil^{MD} est fabriqué par Aventis Pharma Inc. et a été acheté au Canada

Étude réalisée auprès de sujets à l'état nourri

Féلودipine (1 comprimé de 10 mg à libération prolongée) De données mesurées non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (Coefficient de variation [CV] %)					
Paramètre	Sandoz Felodipine (A)	^{Pr} Plendil ^{MD} (B)	^{Pr} Renedil ^{MD} (C)	A vs B Rapport en % des moyennes géométriques (Intervalle de confiance de 90 %)	A vs C Rapport en % des moyennes géométriques (Intervalle de confiance de 90 %)
ASC_T (pg•h/mL)	38 590,76 41 452,74 (42,27)	39 355,26 41 183,19 (33,65)	38 769,07 40 569,34 (34,08)	98,06 (91,07-105,58)	99,54 (92,44-107,18)
ASC_∞ (pg•h/mL)	39 840,50 42 941,92 (43,30)	40 748,79 42 708,98 (34,00)	40 298,54 42 257,88 (34,85)	97,77 (90,78-105,30)	98,86 (91,79-106,48)
C_{max} (pg/mL)	6 420 6 970 (42,47)	6 795,77 7 200 (37,92)	7 105,74 7 450 (31,14)	94,48 (84,70-105,38)	90,35 (81,01-100,78)
T_{max}[§] (h)	4,50 (2,00-24,0)	4,50 (2,00-8,03)	4,50 (2,50-8,00)		
T_½^ε (h)	18,86 (22,08)	20,02 (20,56)	21,22 (21,50)		

§ Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement

ε Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Plendil^{MD} est fabriqué par AstraZeneca Canada Inc. et a été acheté au Canada

Renedil^{MD} est fabriqué par Aventis Pharma Inc. et a été acheté au Canada

Étude réalisée auprès de sujets à l'état d'équilibre

Féلودipine (1 x 10 mg) De données mesurées non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (Coefficient de variation [CV] %)							
Paramètre	Sandoz Felodipine*	^{Pr} Plendil ^{MD†}	^{Pr} Renedil ^{MD††}	Rapport en % des moyennes géométriques (A/B)	Rapport en % des moyennes géométriques (A/C)	Intervalle de confiance de 90 % (A/B)	Intervalle de confiance de 90 % (A/C)
ASC_{tau} (pg•h/mL)	35 776,2 38 982,6 (48,8)	40 099,2 43 788,8 (49,7)	39 976,0 42 905,7 (45,9)	89,2	89,5	82,5-96,5	82,8-96,8
C_{max} (pg/mL)	2 396,6 2 562,1 (41,3)	2 928,5 3 184,2 (45,2)	2 967,4 3 151,7 (37,7)	81,8	80,8	73,2-91,4	72,2-90,3
C_{min} (pg/mL)	832,9 942,8 (57,0)	832,9 951,1 (63,1)	816,0 936,2 (63,3)	100,5	102,1	88,5-114,2	89,8-116,0
T_{max}[§] (h)	5,00 (61,3)	5,27 (53,0)	5,38 (46,5)				

* Sandoz Felodipine 10 mg, Sandoz Canada

† Plendil^{MD} comprimés de 10 mg de féلودipine à libération prolongée, AstraZeneca Canada Inc.

†† Renedil^{MD} comprimés de 10 mg de féلودipine à libération prolongée, Aventis Pharma Inc.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animal

Pharmacodynamique

La fêlodipine est un vasodilatateur antihypertenseur sélectif qui fait partie de la classe des dihydropyridines. Il a été démontré qu'elle fait baisser la tension artérielle chez le rat, le chat et le chien normotendus ainsi que chez le rat souffrant d'une forme primaire ou secondaire d'hypertension.

La concentration plasmatique nécessaire pour réduire de 20 % la tension artérielle était de l'ordre de 15 à 30 nmol/L chez le chien normotendu et le rat spontanément hypertendu (RSH).

La dose orale de fêlodipine nécessaire pour abaisser de 20 % de la tension artérielle moyenne chez le chien (3 études, 17 sujets mâles au total) et chez le rat (1 étude, 11 sujets mâles) était de 1 à 5 µmol/kg lorsque le médicament était administré par gavage ou en capsules. Lorsque la fêlodipine était ajoutée à la nourriture des RSH (3 études, durée de traitement comprise entre 2 semaines et 6 mois), des doses quotidiennes allant jusqu'à 85 µmol/kg devaient être administrées pour atteindre la même baisse de la tension artérielle moyenne.

Les principaux effets de la fêlodipine à des concentrations plasmatiques de 1 à 30 nmol/L ont été examinés dans plusieurs études chez le rat et le chien qui avaient reçu la fêlodipine par voie intraveineuse et par voie orale. L'unique effet important observé, outre la vasodilatation artérielle, était une diurèse-natriurèse attribuable à une action tubulaire.

D'après les rapports de pouvoir inhibiteur pour les tissus vasculaires et cardiaques étudiés in vitro, la sélectivité vasculaire de la fêlodipine est cent fois plus élevée que sa sélectivité myocardique.

Au début du traitement, il survient une tachycardie réflexe qu'il est possible d'enrayer par l'administration d'antagonistes des récepteurs β-adrénergiques et qui se modère à mesure que se poursuit le traitement antihypertenseur sous l'effet d'un ajustement baroréflexe.

Deux études différentes au cours desquelles la fêlodipine était administrée à 8 rats mâles à une dose de 247 nmol/kg par voie intraveineuse sur une période de 90 minutes et à 7 rates à une dose de 78 µmol/kg par voie orale avec leur nourriture pendant 6 mois ont démontré que la réabsorption du sodium filtré est réduite dans les tubules distaux et les tubes collecteurs du rein. La fêlodipine n'a pas affecté l'excrétion et l'absorption du potassium.

Pharmacocinétique

La fêlodipine est rapidement et complètement absorbée chez le rat et le chien après son administration orale. L'élimination de premier passage diminue la biodisponibilité orale à 20 à 30 % pour une dose de 5 mcmmol/kg. Ceci est comparable à une disponibilité de 15 % chez l'homme. La saturation de l'élimination de premier passage avec des doses élevées de fêlodipine chez le rat (150 mcmmol/kg) produit une biodisponibilité de presque 100 %.

Après l'administration de doses en intraveineuse, les courbes de la concentration plasmatique de fêlodipine en fonction du temps chutent de façon multiexponentielle. À la phase terminale, les

volumes de distribution sont de 10 à 20 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 99,5 % chez le rat, le chien et l'homme. Une étude autoradiographique sur 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 la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

L'élimination de la fêlodipine a été étudiée chez le rat (7 mâles) et le chien (3 femelles) au cours d'études comportant l'administration en doses uniques de 0,2 mcmol/kg de fêlodipine par voie intraveineuse et de 5 mcmol/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 selles du rat et du chien.

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

Huit métabolites inactifs différents ont été identifiés dans l'urine du rat. Le profil métabolique urinaire chez la souris, le lapin, le chien et l'humain ressemble dans les grandes lignes à celui observé chez le rat.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 3

ESPÈCES	VOIE	SEXE	NBRE D'ANIMAUX	DOSE mg/kg	VALEURS LD50 mg/kg	VALEURS LD50 mcmol/kg
Souris	Orale	Mâle	10	100-700	240 (185-279)	630 (480-730)
	Orale	Femelle	10	150-750	264 (189-330)	690 (490-860)
Souris	i.v.	Mâle	10	6-12	8,6 (8,0-9,5)	22 (21-25)
	i.v.	Femelle	10	5-12,5	10,4 (9,2-11,8)	27 (24-31)
Rat	Orale	Mâle	6	100-4500	2390 (1710-2840)	6230 (4450-7380)
	Orale	Femelle	6	125-4500	2250 (1300-3850)	5900 (3400-10000)
Rat	i.v.	Mâle	6	5-10	6,8 (5,9-7,5)	18 (15-19)
	i.v.	Femelle	6	3-8	6,4 (4,9-7,1)	17 (13-19)

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

Une étude a été effectuée chez le chien de race beagle (2 mâles, 2 femelles) ayant reçu des doses uniques de 20, 40 et 80 mcmol/kg de fêlodipine par voie orale, et des doses orales répétées de 10 mcmol/kg de fêlodipine 2 fois par jour pendant 7 jours, suivies de doses orales de 20 mcmol/kg de fêlodipine 2 fois par jour pendant 3 jours. Après l'administration d'une seule dose de 80 mcmol/kg de fêlodipine, la consommation alimentaire a diminué pendant 1 à 3 jours. Quelle que soit la dose, l'ECG a révélé une tachycardie qui a persisté pendant plus de 6 heures. Lorsque les chiens ont reçu des doses répétées de fêlodipine, une hyperémie des muqueuses et de la

peau ainsi qu'une baisse de la consommation alimentaire ont été notées; ces événements étaient fonction de la dose.

De la fatigue a été signalée lors de l'administration de 20 mcg/kg 2 fois par jour. Deux chiens sont décédés après avoir reçu 20 mcg/kg (7,7 mg/kg) 2 fois par jour. Il a été conclu que la dose minimale mortelle chez le chien était supérieure à 80 mcg/kg après l'administration d'une seule dose orale de féléodipine. Il a été démontré que des doses quotidiennes répétées de 20 mcg/kg (7,7 mg/kg) 2 fois par jour administrées à intervalles de 4 heures peuvent être mortelles chez le chien.

Toxicité générale suivant l'administration de doses répétées

La toxicité générale de la féléodipine a été étudiée après une administration orale répétée chez le rat et le chien et une administration intraveineuse répétée chez le rat.

Les études réalisées sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4

Espèces	Nbre d'animaux/ sexe/groupe	Voie d'administration	Fréquence des doses, durée du traitement	Groupes posologiques		Décès/ groupe		Effets toxiques
				(mcmol/kg)	(mg/kg)	M	F	
Rat	6	Orale	1 fois/jour pendant un mois	0	0	1	6	À la dose de 150 mcmol/kg, une hyperémie s'est manifestée sous la forme d'une rougeur des muqueuses du nez et des oreilles. Baisse de la prise alimentaire et perte de poids chez les femelles pendant la semaine 1. Baisse de la glycémie chez les femelles et des concentrations sériques de potassium chez les mâles. Augmentation non significative des concentrations sériques de protéines et d'albumine chez les femelles. Augmentation de l'urée sérique chez les femelles. Baisse du poids des testicules sans signe de changement morphologique. Hausse du poids des reins chez les femelles.
				5	2			
				15	5,8			
				50	19,2			
				150	57,6			
Rat	10	Orale	1 fois/jour pendant 5 semaines	0	0	5	9	Le groupe recevant 130 mcmol/kg a présenté une baisse la consommation alimentaire (surtout au cours des premiers jours de traitement), une diminution des concentrations plasmatiques de graisse neutre, une hausse du poids du foie et une diminution du poids des glandes sous-maxillaires. Le gain de poids a été supprimé chez les mâles. Le groupe recevant 470 mcmol/kg a présenté les effets suivants : baisse spontanée de l'activité locomotrice, ptose, perte du lustre du poil, gonflement abdominal, saignement nasal, anémie et décès par épuisement dans les cas présentant des symptômes toxiques graves. Baisse de la proportion des lymphocytes et augmentation de la proportion des neutrophiles dans le sang. Augmentation du poids du foie et baisse du poids des glandes sous-maxillaires. Les animaux décédés présentaient une atrophie de la rate et du thymus ainsi qu'une hématoïèse dégénérative de la moelle osseuse.
				5	2			
				26	10			
				130	50			
				470	180			
Rat	25	Orale	1 fois/jour pendant 6 mois	0	0	3	1	Hyperémie distincte des oreilles, persistant plusieurs heures après le traitement dans les 3 groupes. Dans les groupes recevant la dose moyenne ou élevée, les mâles sont devenus légèrement tendus et irrités après 6 semaines de traitement. Le groupe traité avec la dose élevée a présenté une nette baisse de la consommation alimentaire pendant les premières semaines et un retard correspondant dans le gain de poids; 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 semaine 3 chez les femelles qui recevaient également la dose élevée. La glycémie a diminué dans tous les groupes, mais cette diminution était plus marquée dans le groupe qui recevait la dose élevée. Ce dernier groupe présentait également une baisse des concentrations sériques de potassium et de chlorure, ainsi qu'une certaine baisse de l'osmolalité urinaire. Les femelles ont présenté une hausse des concentrations sériques d'urée. Les animaux qui recevaient la dose moyenne ou élevée ont présenté une légère augmentation du poids de plusieurs organes. Les femelles qui recevaient la dose élevée 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 des glandes surrénales a été notée chez les animaux prenant la dose moyenne ou élevée. Le décès de la femelle qui recevait la faible dose a été attribué à une myocardite et les quatre décès dans le groupe qui prenait la dose élevée, à une insuffisance circulatoire aiguë. Seuls les décès dans le groupe qui recevait la dose élevée ont été attribués à la fêlodipine.
				5	2			
				25	9,6			
				125	48,0			

Tableau 4 (suite)

Espèces	Nbre d'animaux/ sexe/groupe	Voie d'administration	Fréquence des doses, durée du traitement	Groupes posologiques		Décès/ groupe		Effets toxiques
				(mcmol/kg)	(mg/kg)	M	F	
Rat	10	i.v.	1 fois/jour pendant 2 semaines	0 0 0,1 0,3 1,0	saline saline 0,04 0,12 0,38			Les doses de 0,3 et de 1,0 mcmol/kg ont entraîné une vasodilatation périphérique et une hyperthermie apparente 1 à 3 heures après l'administration de la dose. Augmentation de poids du foie plus élevée chez les mâles. Les mâles ayant reçu une dose de 1 mcmol/kg ont présenté une prise de poids moindre au cours des 4 premiers jours de traitement.
Chien	2	Orale	1 fois/jour pendant 1 mois	0 5 10 20	0 2 3,8 9,6			Une hyperémie des muqueuses et de la peau de l'abdomen qui était fonction de la dose a été notée avec les doses moyennes et élevées. Une tachycardie 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 du segment ST. Les mâles et les femelles qui prenaient les doses élevées ont présenté une hausse non significative du poids du cœur et des reins.
Chien	5, groupe 1 5, groupe 2 5, groupe 3 5, groupe 4	Orale	2 fois/jour pendant 12 mois dans les groupes 1 à 4	0 1,0 2x/jr 3,0 2x/jr 6,0 2x/jr	0 0,38 2x/jr 1,2 2x/jr 2,6 2x/jr			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 valeur d'hématocrite, de la concentration de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire a été notée chez les sujets qui recevaient des doses moyennes ou élevées, en particulier chez les mâles.
Chien	3, groupe 5 3, groupe 6 3, groupe 7 3, groupe 8	Orale	2 fois/jour pendant 6 mois dans les groupes 5 à 8	0 1,0 2x/jr 3,0 2x/jr 6,0 2x/jr	0 0,38 2x/jr 1,2 2x/jr 2,3 2x/jr	1*	1*	Baisse de l'osmolalité urinaire chez les femelles prenant la dose moyenne et chez les animaux des deux sexes prenant la dose élevée. Augmentation non significative de la concentration sérique de glucose chez les femelles prenant la dose moyenne. Œdème des gencives observé cliniquement dans les groupes recevant la dose moyenne ou élevée; sur le plan pathologique, hyperplasie gingivale non inflammatoire surtout chez les mâles qui recevaient la dose élevée. Augmentation de l'activité de la zone glomérulée chez les animaux recevant la dose moyenne.

* La dose élevée initiale était de 10 mcmol/kg. À cette dose, 2 chiens sont décédés après 3 jours. La mort a été attribuée à une insuffisance circulatoire aiguë. Tous les chiens ont montré de la fatigue après l'administration de la dose. Une fois la dose diminuée, cet effet a été réduit.

Études sur la reproduction

Voir Tableau 6.

Pouvoir mutagène

La félodipine n'a montré aucun potentiel mutagène.

Cancérogénicité

L'effet cancérogène de la félodipine a été étudié chez la souris (50 mâles et 50 femelles/groupe) avec des doses de 40, 120 et 360 mcml/kg sur une période de 99 semaines et chez le rat (50 mâles et 50 femelles/groupe) avec des doses de 20, 60 et 180 mcml/kg sur une période de 112 semaines. Dans l'étude réalisée chez la souris, le groupe recevant la dose élevée (360 mcml/kg) a présenté une incidence accrue de néoplasies hépatocellulaires (carcinomes et adénomes) comparativement aux animaux des autres groupes qui ont été sacrifiés à la fin (voir Tableau 5).

Tableau 5 Incidence des néoplasies hépatocellulaires chez la souris

Groupe	Sexe	Nbre d'animaux ¹ / Groupe ²	Dose mcml/L	Nbre total de souris avec des adénomes ¹	Nbre total de souris avec des carcinomes ¹
1	M	93 (14)	0	3	18 (2)
2	M	41 (9)	40	3	8 (1)
3	M	42 (9)	120	1	7
4	M	39 (25)	360	0	11 (3)
1	F	94 (36)	0	1 (1)	4 (1)
2	F	46 (14)	40	1	2
3	F	48 (25)	120	2	1 (1)
4	F	42 (28)	360	2 (1)	3

¹ Nombre d'animaux étant entrés dans la semaine 54 et ayant terminé l'étude.

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

Peu de néoplasies (10 en tout; 6 parmi les groupes thérapeutiques et 4 parmi les témoins) ont été découvertes chez les animaux qui sont décédés avant la fin de l'étude. En raison de la différence de mortalité entre les groupes, il a été nécessaire d'analyser ensemble les décès qui sont survenus avant la fin et à la fin de l'étude afin d'évaluer le potentiel cancérogène de la félodipine chez la souris. Cette analyse n'a révélé aucune différence significative entre les groupes traités et non traités. Bien qu'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 la fourchette du contrôle historique du laboratoire pour cette souche de souris.

Étant donné les différents modèles de survie dans les différents groupes, l'étude de cancérogénicité chez la souris a été soumise à une analyse statistique supplémentaire qui indiquait qu'aucune augmentation significative des néoplasmes hépatiques ne s'était produite dans les groupes traités par félodipine. Les lames des foies provenant de cette étude ont également été examinées « en aveugle » par un autre pathologiste spécialisé qui a conclu que « ni les comparaisons de l'incidence ou des stades moyens, ni une quelconque lésion proliférative hépatocellulaire, ni la combinaison des lésions ne suggère un effet lié au composé ».

Une reprise d'étude chez la souris mâle a été effectuée, au cours de laquelle la fêlodipine a été administrée en doses de 40, 90 et 180 µg/kg sur une période de 76 semaines. Les résultats de l'examen histopathologique des foies ont montré qu'il n'y avait aucune augmentation significative des tumeurs hépatiques chez les animaux traités par fêlodipine, et ce à aucune des doses administrées.

Dans l'étude de cancérogénicité chez le rat évoquée plus haut, une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes à cellules interstitielles (tumeurs à cellules de Leydig) a été détectée dans les testicules des mâles prenant la dose faible (26 % = 13/50), moyenne (38 % = 19/49) et élevée (40 % = 20/50) par rapport aux témoins (9 % = 9/100). On considère que ces tumeurs ont une origine endocrinologique chez le rat, car elles peuvent être induites par diverses interventions expérimentales qui augmentent le taux d'hormone lutéinisante (LH) dans le sang. Des études in vivo et in vitro ont mis en évidence des effets de la fêlodipine qui indiquent qu'un mécanisme endocrinologique se cache derrière l'augmentation de l'incidence des tumeurs à cellules de Leydig chez le rat. Au cours des études chez l'homme, la fêlodipine (administrée en doses uniques de 5, 10 ou 20 mg à 12 jeunes sujets volontaires sains et en doses de 10 à 20 mg par jour pendant 8 semaines, puis en doses de 10 mg par jour pendant 1 semaine à 10 patients hypertendus) n'a révélé aucun effet sur les taux de testostérone. Les taux de LH ont également été déterminés chez les patients hypertendus et n'ont montré aucune anomalie.

Les rats traités et non traités lors de l'étude de cancérogénicité ci-dessus diffèrent également en ce qui concerne l'apparition d'une hyperplasie du canal cholédoque et d'une hyperplasie des cellules squameuses de la gouttière œsophagienne du préestomac. Une hyperplasie du canal cholédoque a été décelée chez 30 % des mâles et 23 % des femelles des groupes de contrôle et avec une incidence accrue chez les animaux recevant la dose moyenne (42 % des mâles, 24 % des femelles) et la dose élevée (64 % des mâles, 46 % des femelles). Une hyperplasie des cellules squameuses de la gouttière œsophagienne du préestomac a été décelée chez 0 % des mâles et 6 % des femelles des groupes de contrôle et avec une incidence accrue chez les animaux recevant la dose faible (40 % des mâles, 16 % des femelles), la dose moyenne (46 % des mâles, 34 % des femelles) et la dose élevée (56 % des mâles, 38 % des femelles).

Tableau 6 Études sur la fécondité et la reproduction

Espèce et souche	Nbre d'animaux /groupe	Période d'administration	Voie d'administration			Mères	Portées
				mcmol/kg	mg/kg		
Rat, Sprague Dawley	15 M	Env. 11 semaines ¹	Orale	0		<u>Parents</u> Prolongement de la mise bas en fonction de la dose, accompagnée d'un travail difficile chez les animaux recevant 25 mcmol/kg ou 70 mcmol/kg.	Fréquence accrue en fonction de la dose des morts fœtales tardives et des morts post-natales précoces chez les animaux recevant 25 mcmol/kg ou 70 mcmol/kg.
	30 F	Env. 10 semaines ¹ (Seg. I)		25 70	9,6 26,9		
Rat, Sprague Dawley	20 F	Jour 6 à 15 de la gestation (Seg. II)	Orale	0		<u>70 mcmol/kg</u> Consommation alimentaire légère moindre pendant la période de traitement et légère réduction du gain de poids vers la fin du traitement.	Aucun signe d'effets embryotoxiques, tératogènes ou fœtotoxiques liés au traitement n'a pu être détecté.
				10	3,8		
				25	9,6		
				70	26,9		
Rat, Sprague Dawley	20 F	À partir du jour 15 de la gestation au jour 20 post-partum (Seg. III)	Orale	0		<u>30 mcmol/kg</u> Léger prolongement de la période de gestation, mise bas prolongée et travail difficile.	<u>30 mcmol/kg</u> Fréquence accrue de fœtus mort-nés et de morts post-natales précoces.
				3	1,2		
				10	3,8		
				30	11,5		
Lapin, Nouvelle-Zélande blanc	5 F	Jour 6 à 19 de la gestation (seg. II, étude pilote)	Orale	0		Un animal témoin et deux animaux recevant la dose élevée ont été retrouvés morts au cours de l'étude. Diminution en fonction de la dose des variations pondérales et des valeurs de consommation alimentaire.	Dans les groupes de traitement, les valeurs moyennes de résorption étaient plus élevées et les valeurs moyennes de la viabilité fœtale moins élevées que dans le groupe de contrôle; ces valeurs étaient fonction de la dose. Dans tous les groupes de traitement, le poids moyen et la longueur moyenne des fœtus étaient inférieurs au groupe de contrôle. Le rapport dose/effet n'était pas significatif.
				10	3,8		
				25	9,6		
				50	19,2		
Lapin, Nouvelle-Zélande Blanc	15 F	Jour 6 à 19 de la gestation (seg. II)	Orale	03	1,2	<u>3 mcmol/kg</u> Dépression plus fréquente dans tous les groupes de traitement par rapport au groupe témoin. Un épaississement du tissu mammaire, dont l'incidence est fonction de la dose, a été observé dans tous les groupes de traitement (respectivement 1/15, 10/15 et 9/14). au moment du sacrifice, c'est-à-dire au jour 29 de la gestation.	Des anomalies squelettiques liées à la dose ont été observées au niveau des extrémités des fœtus dans tous les groupes traités. 3 mcmol/kg Phalanges distales des quatrièmes doigts des membres postérieurs de petite taille.
				6	2,3		
				12	4,6		
						<u>6 mcmol/kg</u> Dépression, épaississement du tissu mammaire. Incidence des mises bas prématurées légèrement plus élevée à celle dans le groupe de contrôle et perte de poids durant les jours 20 à 29 supérieure à celle dans le groupe de contrôle; ces effets ont également été observés chez les animaux recevant 12 mcmol/kg.	6 mcmol/kg Phalanges distales des quatrièmes doigts des membres postérieurs de petite taille ou absentes. Phalanges distales des premiers doigts des membres antérieurs de petite taille. Chez l'un des fœtus recevant la dose moyenne, il manquait entièrement le premier doigt sur un des membres antérieurs.
						<u>12 mcmol/kg</u> Dépression, perte de poids, épaississement du tissu mammaire et mises bas prématurées comme indiqué ci-dessus.	12 mcmol/kg Phalanges distales des quatrièmes doigts des membres postérieurs de petite taille ou absentes. Phalanges distales des premiers doigts des membres antérieurs de petite taille ou manquantes.

¹Les mâles ont reçu le traitement pendant 9 semaines avant l'accouplement et pendant la période d'accouplement (maximum 12 jours). Les femelles ont reçu le traitement pendant 2 semaines avant l'accouplement, puis pendant jusqu'à 21 jours après la mise bas. La moitié des femelles sont mortes au jour 14 de la gestation.

Tableau 6 (suite)

Espèce et souche	Nbre d'animaux /groupe	Période d'administration	Voie d'administration			Mères	Portées
				mcmol/kg	mg/kg		
Lapin, Nouvelle-Zélande blanc	15 F	Jour 6 à 18 de la gestation (seg. II)	Orale	0 6 12	 2,3 4,6	<p><u>6 mcmol/kg</u> Prise alimentaire réduite au cours des premiers jours de traitement; cet effet a également été observé chez les animaux recevant 12 mcmol/kg (en fonction de la dose). Suppression du gain pondéral durant les premiers jours de traitement; effet également observé chez les animaux recevant 12 mcmol/kg. Hypertrophie des glandes mammaires en fonction de la dose; modifications macroscopiques au niveau des glandes, y compris assombrissement de la couleur et absence d'écoulement de lait au moment de la dissection; modifications microscopiques, notamment augmentation du nombre de petits acini avec sécrétion éosinophile abondante.</p> <p><u>12 mcmol/kg</u> Prise alimentaire réduite et suppression du gain pondéral tel que décrit 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 valeurs témoins, éventuellement mais avec moins de certitude liées au traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Observation plus persistante de signes non spécifiques après le début du traitement, en particulier chez les animaux recevant 12 mcmol/kg. - Incidence plus élevée de morts non accidentelles et d'avortements après le début du traitement. 	<p><u>6 mcmol/kg</u> Anomalies au niveau des doigts; le nombre de doigts touchés et le degré de l'effet sont fonction de la dose. L'exemple le plus visible était l'effet plus marqué sur les parties distales de la patte, en particulier des pattes postérieures, et la proportion de fœtus présentant de légères diminutions du degré d'ossification des griffes était respectivement de 0, 71,4 et 100 % à 0, 6 et 12 mcmol/kg.</p> <p><u>12 mcmol/kg</u> Anomalies au niveau des doigts, comme observé plus haut. Augmentation des pertes préimplantatoires, légère hausse des pertes post-implantatoires précoces, réduction de la taille des portées et de leur poids.</p>

Tableau 6 (suite)

Espèce et souche	Nbre d'animaux/ groupe	Période d'administration	Voie d'administration			Mères	Portées
				mcmol/kg	mg/kg		
				0			
Lapin,	21 F	Jour 6 à 28	Orale			<p><u>Jour 6 à 12</u> Dans tous les groupes de traitement, le traitement a été associé à un déclin préalable de l'état général se traduisant par une prise alimentaire réduite, une faible excrétion fécale, une perte de poids ou une suppression du gain de poids. Le rétablissement a été évident dans les jours suivant l'arrêt du traitement. Un épaissement palpable des glandes mammaires, importante prise de poids correspondante à la fin du traitement, a été associé au démarrage du traitement au jour 6 de la gestation, cet effet étant moins marqué pour les animaux traités jusqu'au jour 12 plutôt que jusqu'au jour 28.</p> <p><u>Jour 13 à 18</u> Déclin préalable de l'état général comme décrit ci-dessus. Aucun effet significatif sur les glandes mammaires en ce qui concerne un épaissement palpable ou une prise de poids.</p> <p><u>Jour 6 à 28</u> Voir jour 6 à 12. En outre, augmentation du gain de poids mammaire.</p>	<p><u>Jour 6 à 12</u> La taille des portées a été réduite dans tous les groupes de traitement par rapport aux témoins. Dans les groupes traités à partir du jour 6, la réduction de la taille des portées a été principalement attribuée à une augmentation non significative des pertes post-implantatoires, associée à des valeurs légèrement supérieures de pertes pré-implantatoires. Poids fœtal moyen inférieur dans tous les groupes de traitement, la baisse étant minime pour les animaux ayant été traités du jour 6 au jour 12. Poids des portées inférieur dans tous les groupes de traitement. Incidence accrue des fœtus présentant une côte supplémentaire associée au démarrage du traitement au jour 6.</p> <p><u>Jour 13 à 18</u> Nombre moindre de corps jaunes contribuant à une taille de portée réduite. Diminution du poids fœtal moyen et diminution du poids des portées. Le traitement après le jour 12 a été associé à des anomalies des griffes chez la quasi-totalité des fœtus. Le degré de cet effet s'est révélé plus élevé pour cette période de traitement que pour la période plus longue (jour 6 à 18).</p> <p><u>Jour 6 à 28</u> Diminution de la taille des portées, baisse du poids fœtal moyen et du poids des portées. Incidence accrue de fœtus présentant une côte supplémentaire et des anomalies au niveau des griffes.</p>
Nouvelle-Zélande	21 F	Jour 6 à 12		12	4,6		
Blanc	20 F	Jour 13 à 18		12	4,6		
	20 F	Jour 6 à 28 de la gestation (seg. II) avec une		12	4,6		

Tableau 6 (suite)

Espèce et souche	Nbre d'animaux /groupe	Période d'administration	Voie d'administration	mcmol/kg	mg/kg	Mères	Portées
Lapin, Nouvelle-Zélande Blanc	10 F 10 F	Jour 6 à 18 de gestation (seg. II)	Orale	0 0		Prise de poids réduite dès le début du traitement, compensée au jour 14, et consommation alimentaire réduite au cours de la période de traitement chez les	Augmentation de l'incidence d'anomalies squelettiques mineures : perturbation du développement des phalanges distales, centre d'ossification supplémentaire entre les phalanges moyennes et distales d'un ou plusieurs doigts chez les fœtus des animaux traités.
	20 F 19 F			12 12	4,6 4,6	animaux traités. Augmentation du poids en raison d'une hyperplasie des glandes mammaires, poids dépassant le poids gestationnel normal, chez les animaux traités sacrifiés au jour 29. Chez les animaux sacrifiés au jour 35, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le poids ou l'aspect histomorphologique des glandes mammaires.	
Lapin, Nouvelle-Zélande blanc	9 F 9 F	Jour 13 Jour 13 à 18 de la gestation	Orale	12 12	4,6	Les signes cliniques observés et les effets sur la prise de poids, la consommation alimentaire et les glandes mammaires étaient globalement identiques à ceux observés lors d'études réalisées auparavant chez le lapin.	S/O
Lapin, Nouvelle-Zélande blanc	8 F non gravides	13 jours (jour 0 à 12)	Orale	0 1,2 12	0,46 4,6	Consommation alimentaire réduite et perte de poids au cours de la période d'administration chez les animaux recevant 12 mcmol/kg. Aucune lésion associée à la dose ou au composé n'a été observée au niveau des glandes mammaires, qui étaient toutes conformes à variation normale des glandes mammaires chez la lapine non gravide. Les résultats de cette étude et les résultats de l'étude ci-dessus chez la lapine gravide indiquent que la gestation a un effet non significatif sur la pharmacocinétique de la fêlodipine.	S/O

Tableau 6 (suite)

Espèce et souche	Nbre d'animaux /groupe	Période d'administration	Voie d'administration			Mères	Portées
				mcmol/kg	mg/kg		
Lapin, Nouvelle-Zélande Blanc	9 F	Jour 6 à 18 de la gestation (seg. II)	Orale	0	0	<u>1,2 mcmol/kg</u> – Concentration plasmatique Les taux plasmatiques moyens et le temps d'absorption étaient très similaires à ceux observés précédemment	<u>12 mcmol/kg (jour 29 de la gestation)</u> Les pertes fœtales étaient légèrement supérieures par rapport au groupe témoin.
	15 F			1,2	0,46	chez la lapine non gravide à la même dose. La similitude des résultats au jour 13 et au jour 18 indiquait l'absence d'accumulation du composé de l'essai.	<u>1,2 et 12 mcmol/kg – Effets sur les phalanges</u> Un effet fonction de la dose
	11 F			122	4,6	<u>12 mcmol/kg – Signes de toxicité maternelle</u> Le gain de poids et la consommation alimentaire ont diminué au cours de la première partie de la période d'administration. <u>Glandes mammaires</u> Le traitement a induit une hypertrophie des glandes mammaires. Le poids des glandes mammaires a augmenté de manière significative. L'examen au microscope a montré que cette hyperplasie consistait en une augmentation du volume du parenchyme glandulaire, due à des lobules de taille accrue. Toutefois, l'architecture histologique ne différait pas de celle des animaux témoins.	à la fois sur la taille et sur la structure (ossification réduite) des phalanges distales a été observé. L'effet le plus marqué était sur le 4e doigt des pattes arrière. Cette hypoplasie des phalanges pourrait être détectée par un examen externe, mais à la dose de 12 mcmol/kg uniquement. En outre, 6 petits du groupe à 12 mcmol/kg ont présenté un centre d'ossification supplémentaire entre la phalange moyenne et distale du pouce.
Lapin, Nouvelle-Zélande Blanc	28 F3	Jour 6 à 18 de la gestation (seg. II)	Orale	0	0	Les effets sur les mères traitées sacrifiées au jour 29 ou ayant pu mettre bas étaient du même type et de la même intensité que lors des études antérieures et consistaient en une perte de poids, une consommation alimentaire réduite et une hypertrophie des glandes mammaires, caractérisée histologiquement comme un épaississement hyperplasique dû à une augmentation du volume du parenchyme glandulaire dépassant l'hyperplasie gestationnelle normale. Les modifications au niveau des glandes mammaires étaient toujours présentes, bien que moins marquées, dans le groupe posologique au jour 32 post-partum. Les poids moyens des glandes mammaires ont augmenté de manière significative chez les mères traitées au jour 29 et au jour 32 post-partum. Comme aucune perturbation du groupe post-natal des petits n'a été observée, on en a conclu que le fonctionnement des glandes mammaires n'était pas altéré.	Les effets observés chez les fœtus étaient principalement des troubles du développement des parties distales des doigts. Ces effets peuvent être qualifiés de troubles de la différenciation des phalanges distales se traduisant par la diminution de la taille des phalanges distales et la fusion des phalanges externes de certains doigts. Ces anomalies des doigts étaient toujours visibles au jour 32 post-partum et centres d'ossification supplémentaires ont en outre été observés chez certains petits. L'examen histologique des phalanges distales a indiqué une différenciation perturbée des rudiments cartilagineux comme explication possible des effets observés.
	32 F3			12	4,6		Une incidence légèrement accrue de côtes ondulées, une incidence accrue de fœtus avec une côte supplémentaire et une fréquence réduite de fœtus avec des sternèbres variables parmi ceux ayant un nombre normal de côtes ont été observées chez les foetus des groupes posologiques examinés le jour 29. Le groupe traité comptait également quelques petits avec d'importantes malformations et des anomalies viscérales.

²La dose de 12 mcmol/kg a été utilisée comme dose la plus élevée dans plusieurs études du segment II réalisées antérieurement chez le lapin, et elle était identifiée comme causant une toxicité maternelle, une hypertrophie des glandes mammaires et des effets mineurs sur le squelette des petits.

³Chaque groupe a été divisé en deux sous-groupes. Les animaux de l'un des sous-groupes ont été sacrifiés au jour 29 de la gestation. Les animaux de l'autre groupe ont pu mettre bas normalement et élever leurs petits jusqu'au jour 32 post-partum, lorsque l'ensemble des petits et des mères ont été sacrifiés.

Tableau 6 (suite)

Espèce et Souche	Nombre d'animaux/groupe	Période d'administration	Voie d'administration	mcmol/kg	mg/kg	Mères	Portées	
Lapin, Nouvelle-Zélande Blanc	1/I 2/I 3/I 4/I 1/II 2/II 3/II 4/II	3 F4 3 F 3 F 3 F 3 F 3 F 3 F 3 F	13 14 15 16 15 16 17 18	Orale	12 12 12 12 12 12 12 12	4,6 4,6 4,6 4,6 4,6 4,6 4,6 4,6	<p><u>Observations cliniques</u> Une mère ayant reçu le traitement au jour 16 a avorté au jour 20 et a été sacrifiée au jour 23 pour des raisons humanitaires.</p> <p>Une mère ayant reçu le traitement au jour 17 a été retrouvée morte au jour 29 de la gestation. Deux mères ayant reçu le traitement aux jours 15 et 18 respectivement ont avorté et une mère ayant reçu le traitement au jour 15 a mis bas prématurément.</p> <p>Un retard dans la prise de poids et une baisse de la consommation alimentaire et d'eau réduite ont été observés après le jour d'administration. Les effets étaient plus prononcés et ont duré le plus longtemps chez les mères traitées au jour 16 ou 17 de la gestation. <u>Autopsie terminale</u> Deux mères traitées au jour 16 présentaient un foie pâle et une distension caecale. Deux autres mères ayant reçu le traitement au jour 17 présentaient également un foie pâle.</p>	<p><u>Effets sur les phalanges distales</u> Aucune anomalie des phalanges fœtales n'a été observée après le traitement de la mère au jour 13 ou 18, alors que tous les fœtus présentaient un degré d'ossification réduit au niveau d'une ou plusieurs phalanges distales lorsque le traitement avait eu lieu au jour 14, 15, 16 ou 17 de la gestation. Les effets les plus marqués ont été observés au jour 16, lorsque tous les fœtus examinés présentaient une autre phalange distale de taille soit réduite, soit très réduite. L'hypoplasie des phalanges induite au jour 16 était en général, contrairement aux autres jours de traitement, visible à l'examen externe avant la coloration des squelettes à l'alizarine.</p>
Lapin, Nouvelle-Zélande Blanc	1 2 3 4 5 6	4 F 4 F 4 F 3 F 4 F 6 F	Unique, jour 16 de la gestation	Orale	- 12 12 12 12 125	- 4,6 4,6 4,6 4,6 4,6	<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, les tissus fœtaux et le liquide amniotique</u></p> <p>Concentrations plasmatiques : Les plus fortes concentrations de fêlodipine (~ 350 nmol/L) ont été enregistrées 4 heures après le traitement; les concentrations étaient encore élevées 12 heures (≥ 200 nmol/L) et 24 heures (≥ 100 nmol/L) après le traitement.</p> <p>Concentrations dans les tissus fœtaux : Les concentrations moyennes dans les tissus fœtaux étaient 4 à 6 fois plus faibles que celles observées dans le plasma maternel. Les taux étaient pratiquement constants entre 4 et 12 heures après le traitement (~ 50 nmol/kg) et ils étaient à environ 20 nmol/kg 24 heures après le traitement.</p> <p>Concentrations dans le liquide amniotique : Les concentrations dans le liquide amniotique étaient 2 à 4 fois inférieures à celles dans les tissus fœtaux.</p> <p><u>Examen histologique des lames osseuses</u> – Fœtus des mères traitées par fêlodipine :</p> <p>2 et 4 heures après la dose : expansion marquée des lames osseuses en raison d'un important œdème mésentérique. Élargissement des vaisseaux embryonnaires à paroi mince et de la frontière entre le primordium cartilagineux des phalanges et le milieu environnant, mésentérique non différencié moins bien défini.</p> <p>8 heures après la dose : œdème marqué des lames osseuses et parfois ruptures des vaisseaux sanguins marginaux, avec hémorragie.</p> <p>12 heures après la dose : œdème mésentérique des lames osseuses un peu moins prononcé. En plus des hémorragies, apparition occasionnelle de boursouffures digitales causées par des vésicules de clivage entre le mésentérique et l'ectoderme.</p> <p>24 heures après la dose : comme 12 heures après la dose. Également, apparition occasionnelle de petites nécroses au bout des doigts, le plus souvent au niveau de la 3e phalange.</p>	

⁴ L'étude a été divisée en deux expériences (I et II), dans lesquelles les mères étaient traitées à différents jours de leur gestation.

⁵ La dose de 12 mcmol/kg a été utilisée comme dose la plus élevée dans plusieurs études du segment II réalisées antérieurement chez le lapin, et elle était identifiée comme causant une toxicité maternelle, une hypertrophie des glandes mammaires et des effets mineurs sur le squelette des petits.

RÉFÉRENCES

Elmfeldt D; Bengtsson B, Edgar B, Moberg L, Ronn O. Pharmacokinetics and hemodynamics of felodipine in hypertensive patients treated concomitantly with a beta-blocker. 3rd World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Stockholm, 1986.

Elmfeldt D, Hedner T. Antihypertensive effects of felodipine compared with placebo. *Drugs* 1985;29(Suppl 2):109-116.

Fariello R, et al. Extended release felodipine in essential hypertension: Variations in blood pressure during whole-day continuous ambulatory recording. *Am J Hyper* 1991;4(1):27-33.

Gandhi S et al. Calcium-Channel Blocker-Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. *JAMA* 310.23 (2013):2544-2553.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension; principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.

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

Leonetti G, Gradnik R, Terzoli L, et al. Renal and antihypertensive effects of felodipine in hypertensive patients. *J Hypertension* 1985;3(Suppl 3):S161-S163.

Littler WA. Control of blood pressure in hypertensive patients with felodipine extended release or nifedipine retard. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:871-878.

Ljung B. Vascular selectivity of felodipine: Experimental pharmacology. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(Suppl 4):S11-S16.

Reid JL. Dose-plasma concentration - effect relationship of felodipine in essential hypertension: A review. *Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(Suppl 4):S50-S56.

AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (ON), Canada, monographie de produit de PLENDIL^{MD} (comprimés de fêlopidine à libération prolongée, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg), numéro de contrôle : 177716; date de la révision : 15 janvier 2015

Sanofi-aventis Canada Inc., Laval (QC), Canada, monographie de produit de RENEDIL^{MD} (comprimés de fêlopidine à libération prolongée, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg), numéro de contrôle : 105393; date de la révision : 26 avril 2006

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

Pr SANDOZ FELODIPINE
(félodipine)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Felodipine et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Sandoz Felodipine. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Felodipine est utilisé pour traiter l'hypertension (la haute pression).

Les effets de ce médicament :

Sandoz Felodipine contient l'ingrédient appelé félodipine qui appartient au groupe de médicaments appelés «bloqueurs des canaux calciques» ou «antagonistes du calcium».

Sandoz Felodipine agit en relâchant les vaisseaux sanguins, ce qui facilite la circulation du sang et par conséquent, diminue la pression sanguine.

Sandoz Felodipine est présenté sous forme de comprimés à libération prolongée, ce qui contrôle la vitesse à laquelle le médicament est libéré dans l'organisme et assure un effet égal tout au long de la journée.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Sandoz Felodipine ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à la félodipine ou à l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés Sandoz Felodipine
- vous présentez une allergie connue à d'autres dihydropyridines (bloqueurs des canaux calciques)
- vous êtes enceinte. Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez Sandoz Felodipine, vous devez en informer votre médecin aussitôt que possible.
- vous allaitez
- vous avez 18 ans ou moins.

L'ingrédient médicinal est :

Félodipine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Noyau du comprimé :Félodipine, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, hydroxypropyl-méthylcellulose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium,

Enrobage :Polyéthylène glycol, dioxyde de titane, oxyde de fer (jaune), oxyde de fer (rouge), lactose monohydraté, hydroxypropyl-méthylcellulose

Les formes posologiques sont :

Comprimés à libération prolongée de 5 mg et de 10 mg de félodipine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer à prendre Sandoz Felodipine, assurez-vous d'avoir mentionné à votre médecin ou pharmacien :

- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez;
- si vous souffrez ou avez souffert d'insuffisance cardiaque;
- si vous avez déjà souffert d'une maladie du coeur ou des vaisseaux sanguins;
- si vous avez une tension artérielle très faible;
- si vous avez plus de 65 ans;
- si vous êtes allergique à des substances «non médicinales» tels des aliments, des agents de conservation ou des colorants qui pourraient être présents dans les comprimés Sandoz Felodipine (voir INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX);
- si vous avez déjà subi une mauvaise réaction ou une réaction allergique ou inhabituelle à la «félodipine».

Ce médicament contient du lactose. Avisez votre médecin si vous présentez une intolérance à certains sucres.

Quelques patients ont signalé une légère sensibilité ou enflure des gencives pendant l'emploi de Sandoz Felodipine. Cet effet peut être évité par une bonne hygiène dentaire. Brossez-vous les dents soigneusement et souvent avec une brosse à poils souples et utilisez la soie dentaire tous les jours. Un massage régulier des gencives avec une brosse à poils souples aidera aussi à diminuer leur sensibilité, mais si vos gencives deviennent sensibles, rouges ou enflées, informez-en votre médecin ou votre dentiste.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments d'ordonnance (ceux que votre médecin vous prescrit) et les médicaments en vente libre comme les médicaments contre le rhume ou les allergies, ou les produits naturels (à base de plantes médicinales). Si vous consultez plus d'un médecin, informez chacun d'eux de tous les médicaments que vous prenez. Certains médicaments, l'alcool et certains aliments peuvent influencer le mode d'action de Sandoz Felodipine.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments qui peuvent interagir avec Sandoz Felodipine comprennent les suivants :

- certains anti-ulcéreux(cimétidine),
- antibiotiques (érythromycine, clarithromycine),
- antifongiques (itraconazole, kétoconazole),
- somnifères (barbituriques),
- médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine).

- tacrolimus. Le traitement par Sandoz Felodipine peut modifier le taux de tacrolimus (un médicament administré pour empêcher l'organisme de rejeter un organe transplanté, p. ex., rein ou foie) dans le sang.

Interactions médicament-aliment

Les aliments qui peuvent interagir avec Sandoz Felodipine comprennent les suivants :

- Le jus de pamplemousse peut également affecter le traitement par Sandoz Felodipine. Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez Sandoz Felodipine.
- Alcool
- Aliments riches en sucres ou en gras

Interactions médicament-plante médicinale

Les plantes médicinales qui peuvent interagir avec Sandoz Felodipine comprennent :

- Le millepertuis

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Adultes

Prenez Sandoz Felodipine exactement selon les instructions du médecin. Ne sautez pas de doses et ne prenez pas de doses supplémentaires à moins d'indication contraire du médecin. Si les instructions ne vous semblent pas claires, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ne prenez pas Sandoz Felodipine s'il ne vous a pas été prescrit.

- Il faut prendre Sandoz Felodipine une fois par jour. Si votre médecin vous a prescrit 2 comprimés par jour, il faut les prendre au même moment, à moins d'indication contraire.
- Essayez de prendre Sandoz 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.
- Avalez les comprimés Sandoz Felodipine entiers avec de l'eau. Il ne faut pas écraser, croquer, séparer ni sucer les comprimés.
- On ne doit pas prendre Sandoz Felodipine avec un repas riche en gras ou en sucres. Un petit déjeuner riche en gras et/ou en sucres inclut du bacon, des saucisses, des pommes de terre rissolées et des céréales présucriées. Sandoz Felodipine peut être pris avec un repas faible en gras et en sucres (p. ex. 2 rôties avec du fromage, des céréales avec du lait et un jus d'orange).

Consultez votre médecin si vous avez l'intention de consommer de l'alcool (y compris du vin avec les repas) pendant que vous prenez Sandoz Felodipine; l'alcool pourrait 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. **Il est donc important de prendre Sandoz Felodipine même si vous vous sentez bien.** Votre organisme a besoin d'une quantité constante de médicaments pour maîtriser la tension artérielle. **N'arrêtez pas de vous-même un traitement avec Sandoz Felodipine.**

N'oubliez pas d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant d'avoir terminé les comprimés.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si vous prenez plus que le nombre recommandé de doses de Sandoz Felodipine, vous pourriez avoir une tension artérielle très faible et parfois une fréquence cardiaque faible. Par conséquent, il est très important que vous preniez le nombre de doses prescrit par votre médecin. Si vous éprouvez des symptômes comme une sensation d'évanouissement imminent, des vertiges ou des étourdissements, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de Sandoz Felodipine et que vous vous en rendez compte moins de 12 heures après, vous devez prendre la dose habituelle le plus tôt possible. Revenez ensuite à l'horaire habituel. Mais si vous vous rendez compte que vous avez sauté une dose plus de 12 heures après la prise habituelle, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez jusqu'à l'heure prévue pour la prochaine dose.

Ne prenez jamais une double dose de Sandoz Felodipine pour compenser les doses oubliées. Si vous n'êtes pas certain, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

En plus de son effet régulateur sur la pression sanguine, Sandoz Felodipine, comme tout médicament, peut aussi causer des effets secondaires. Certains effets secondaires peuvent se produire au début du traitement ou lors d'une augmentation de la dose. Ces effets secondaires sont habituellement légers et devraient disparaître à mesure que l'organisme s'habitue à Sandoz Felodipine.

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

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

Les médicaments n'agissent pas sur tout le monde de la même façon. Si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi. Décrivez à votre médecin ou à votre pharmacien comment vous vous sentez

quand vous prenez Sandoz Felodipine. **N'arrêtez pas de vous-même un traitement avec Sandoz Felodipine.**

D'autres effets secondaires ont été rapportés dans quelques cas : tension artérielle trop faible (hypotension) se manifestant par un évanouissement ou des étourdissements, picotements dans les mains, les bras, les pieds ou les jambes, maux d'estomac, diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, besoin fréquent d'uriner et problèmes sexuels. Encore une fois, si ces effets vous incommode, parlez-en à votre médecin.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Éruption cutanée ou démangeaisons	√		
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques (symptômes tels que jaunissement de la peau ou des yeux)		√	
Cas isolé	Réactions allergiques (symptômes tels que gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, éruption cutanée ou autres réactions cutanées; difficulté à respirer)			√

***Si vous croyez présenter ces effets secondaires, il est important de consulter immédiatement votre médecin.**

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Felodipine, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Ne gardez pas Sandoz Felodipine dans la salle de bain.

Gardez Sandoz Felodipine hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne conservez pas et n'utilisez pas Sandoz Felodipine après la date de péremption indiquée sur la plaquette aide-mémoire. Tous les médicaments inutilisés dont vous n'avez plus besoin doivent être jetés en prenant les précautions d'usage. Vous pouvez demander conseil à votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS
 Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance Santé Canada
 Indice postal 0701E
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au : 1 (800) 361-3062

ou faire une demande écrite à l'adresse suivante :
 145, Jules-Léger,
 Boucherville (QC), Canada,
 J4B 7K8

ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 04 mars 2015.