

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-FELODIPINE

Féلودipine en comprimés à libération prolongée

Norme Apotex

2,5 mg, 5 mg et 10 mg

Antihypertenseur

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
Canada, M9L 1T9

Date de préparation :
22 février 2016

Numéro de contrôle : 179638

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-FELODIPINE

Féلودipine en comprimés à libération prolongée

Norme Apotex

2,5 mg, 5 mg et 10 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La féلودipine est un antagoniste de l'influx des ions calcium (bloqueur des canaux calciques) qui fait partie de la famille des dihydropyridines.

Mode d'action

Il semble que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments soit relié à leur action cellulaire spécifique qui consiste en une inhibition transmembranaire sélective de l'influx des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires. Les processus contractiles de ces tissus sont tributaires de la pénétration du calcium extracellulaire dans les cellules par des canaux ioniques spécifiques. La féلودipine bloque l'influx transmembranaire du calcium par les canaux lents sans avoir d'effets marqués sur l'influx transmembranaire du sodium par les canaux rapides. Cette action produit une diminution du nombre d'ions calcium libres qui sont accessibles dans les cellules des tissus susmentionnés.

La féلودipine n'altère pas le calcium sérique total. Des études *in vitro* ont démontré que les effets de la féلودipine sur les mécanismes contractiles sont sélectifs et plus importants sur les muscles lisses vasculaires que sur le muscle cardiaque. Des effets inotropes négatifs peuvent être observés *in vitro*, mais de tels effets n'ont pas été signalés chez les animaux intacts.

Chez l'homme, l'effet de la féلودipine sur la tension artérielle est principalement une conséquence d'une diminution reliée à la dose de la résistance vasculaire périphérique, entraînant une légère augmentation réflexe de la fréquence cardiaque (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique).

Pharmacocinétique

La féلودipine est absorbée complètement dans le tractus gastro-intestinal après administration par voie orale. En raison de sa biotransformation rapide lors du premier passage dans la circulation porte, la disponibilité générale de la féلودipine est d'environ 15 % et elle est indépendante de la dose dans l'éventail thérapeutique de 5 à 20 mg par jour. La féلودipine se

lie aux protéines plasmatiques, surtout à la fraction albumineuse, dans une proportion d'environ 99 %.

La féلودipine est en grande partie métabolisée par le foie, principalement par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450. Environ 70 % d'une dose donnée est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine et 10 % se retrouve dans les selles, 72 heures après l'administration. Moins de 0,5 % de la dose se retrouve inchangée dans l'urine. Six métabolites, représentant 23 % de la dose orale, ont été identifiés : aucun d'entre eux n'exerce une activité vasodilatatrice significative.

On a noté que la clairance sanguine moyenne de la féلودipine est de 914 ± 355 mL/min chez les hypertendus, de 606 ± 245 mL/min chez les hypertendus âgés et de 1337 ± 413 mL/min chez les jeunes sujets sains. La demi-vie d'élimination terminale moyenne était de $24,5 \pm 7,0$ heures chez les patients hypertendus, de $27,5 \pm 8,4$ heures chez les hypertendus âgés et de $14,1 \pm 5,6$ heures chez les jeunes sujets sains.

La préparation à libération prolongée ralentit l'absorption de la féلودipine, ce qui prolonge le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (t_{max}) et réduit les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}). Le t_{max} moyen varie de 2,5 à 5 heures. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) par rapport au temps et la C_{max} sont linéairement proportionnelles à la dose dans l'éventail thérapeutique de 10 à 40 mg. Après l'administration de doses multiples de féلودipine à des hypertendus, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre est d'environ 20 % plus élevée qu'après une dose unique. Aucune augmentation de l'ASC n'a été constatée lors de l'administration de doses multiples. Après des doses répétées, la variation interindividuelle de la C_{max} et de l'ASC peut être d'environ le triple, d'où la nécessité d'individualiser le traitement.

La biodisponibilité de la féلودipine n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif. Toutefois, la concentration plasmatique maximale de la féلودipine (C_{max}) augmente considérablement, d'un facteur de 1,5 à 2, quand on prend la féلودipine après un repas à haute teneur en lipides ou en glucides plutôt qu'à jeun. Comme les effets de la féلودipine sur la tension artérielle sont liés aux concentrations plasmatiques, cette hausse de la C_{max} peut entraîner une baisse cliniquement significative de la tension artérielle. Par conséquent, on ne doit pas prendre la féلودipine avec un repas riche en lipides ou en glucides. Par contre, l'absorption de la féلودipine demeure inchangée quand elle est prise avec un repas léger, à faible teneur en lipides et en glucides (p. ex. 2 rôties avec du fromage, 150 mL de lait avec des flocons de maïs et 150 mL de jus d'orange).

Des études menées chez des hommes sains ont révélé que la pharmacocinétique de la féلودipine était considérablement modifiée lorsqu'on administrait le médicament en concomitance avec du jus de pamplemousse. Après l'administration d'une dose unique de féلودipine en comprimés ordinaires de 5 mg avec 200 mL de jus de pamplemousse ou 200 mL d'eau, l'ASC et la C_{max} de la féلودipine ont presque triplé avec le jus de pamplemousse comparativement à l'eau. Lorsqu'on a administré de la féلودipine à libération prolongée en comprimés à 10 mg avec 250 mL de jus de pamplemousse, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} ont doublé comparativement à celles observées avec l'eau. On remarque une interaction pharmacocinétique importante lorsqu'on consomme du jus de pamplemousse jusqu'à 24 heures avant l'administration de la féلودipine (voir PRÉCAUTIONS – Interaction avec le jus de pamplemousse).

Après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de la féلودipine augmentent avec l'âge. La clairance moyenne de la féلودipine chez les hypertendus âgés (moyenne d'âge de 74 ans) ne correspondait qu'à 45 % de celle observée chez les jeunes volontaires (moyenne d'âge de 26 ans). À l'état d'équilibre, l'ASC moyenne des jeunes patients représentait 39 % de celle des patients âgés.

Chez les patients atteints d'une affection hépatique, la clairance de la féلودipine était réduite à environ 60 % de celle observée chez de jeunes volontaires sains.

L'insuffisance rénale ne modifie pas le profil des concentrations plasmatiques de la féلودipine. Bien que des concentrations plus élevées de métabolites se retrouvent dans le plasma en raison d'une diminution de l'excrétion urinaire, ces métabolites sont dépourvus d'action hémodynamique.

Des études menées chez les animaux ont démontré que la féلودipine traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

Pharmacodynamique

L'effet hémodynamique aigu de la féلودipine diminue la résistance périphérique totale, ce qui entraîne une réduction de la tension artérielle associée à une légère augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. Cette augmentation réflexe de la fréquence cardiaque survient fréquemment au cours de la première semaine de traitement et s'atténue généralement avec le temps. On peut observer des augmentations de la fréquence cardiaque de 5 à 10 battements par minute au cours d'une administration prolongée. Les bêta-bloquants inhibent l'effet exercé sur la fréquence cardiaque. Une réduction de la tension artérielle survient habituellement deux à cinq heures après l'administration de la féلودipine.

Au cours d'un traitement prolongé, la tension artérielle est bien maîtrisée pendant environ 24 heures; les réductions de la tension artérielle diastolique aux concentrations plasmatiques minimales étaient de 40 à 60 % de celles observées aux concentrations plasmatiques maximales. L'effet antihypertensif dépend de la dose et est en corrélation avec les concentrations plasmatiques de la féلودipine.

La féلودipine administrée à des doses thérapeutiques n'a aucun effet sur la conduction dans le système de conduction cardiaque ni sur la capacité réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire. De plus, aucun effet direct autre que ceux enregistrés après un blocage bêta n'a été constaté lorsque la féلودipine était administrée avec des bêta-bloquants.

La féلودipine réduit la résistance vasculaire rénale, tandis que le taux de filtration glomérulaire demeure inchangé. On a constaté une légère diurèse, une natriurie et une kaliurie pendant la première semaine de traitement. Aucun effet significatif sur les électrolytes sériques n'a été signalé pendant les traitements à court et à long terme. On n'a pas observé de rétention générale de sel et d'eau pendant le traitement prolongé. Lors d'essais cliniques, on a noté des augmentations des concentrations plasmatiques de noradrénaline.

ÉTUDES CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases, à l'insu et à répartition

aléatoire portant sur une dose unique a été menée auprès d'hommes volontaires en santé à jeun âgés de 18 à 44 ans (N = 62). La vitesse et le degré d'absorption de la féléodipine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé) d'Apo-Felodipine (féléodipine) à libération prolongée de 10 mg (Apotex Inc.) et d'un comprimé de Plendil[®] (féléodipine) à libération prolongée de 10 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Les résultats observés chez 49 sujets figurent au tableau suivant :

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative pour APO-FELODIPINE en comprimés à libération prolongée : PATIENTS À JEUN

Féléodipine (1 x 10 mg) Données d'observation				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (pg•h/mL)	63798,2 69551,4 (42,4)	65177,7 71123,1 (42,0)	97,9	91,8 – 104,4
ASC ₁ (pg•h/mL)	68528,2 74308,3 (43,0)	69646,4 76248,2 (42,7)	98,4	92,4 – 104,7
C _{max} (pg/mL)	4890,9 5438,1 (51,8)	4270,5 4782,6 (49,4)	114,5	103,7 – 126,5
T _{max} [§] (h)	4,1 (48,7)	5,1 (53,1)		
T _{1/2} [§] (h)	26,7 (47,4)	27,3 (46,7)		
* Comprimés d'Apo-Felodipine (féléodipine) à libération prolongée de 10 mg (Apotex Inc.)				
[†] Les comprimés de Plendil [®] (féléodipine) à libération prolongée de 10 mg (AstraZeneca Canada Inc.) ont été achetés au Canada.				
[§] Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases, à l'insu et à répartition aléatoire portant sur une dose unique a été menée auprès d'hommes volontaires en santé et nourris âgés de 20 à 42 ans (N = 30). La vitesse et le degré d'absorption de la féléodipine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé) d'Apo-Felodipine (féléodipine) à libération prolongée de 10 mg (Apotex Inc.) et d'un comprimé de Plendil[®] (féléodipine) à libération prolongée de 10 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Les résultats observés chez 26 sujets figurent au tableau suivant :

**Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative pour APO-FELODIPINE
en comprimés à libération prolongée : PATIENTS NOURRIS**

Féلودipine (1 x 10 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (pg•h/mL)	98502,9 103849,9 (35,8)	95859,5 101738,7 (41,2)	102,8	94,6 – 111,7
ASC _I (pg•h/mL)	106389,9 109123,0 (37,7)	102375,9 109631,2 (43,8)	103,9	95,3 – 113,3
C _{max} (pg/mL)	16034,3 17554,3 (45,2)	15131 16392,6 (44,9)	106,0	92,1 – 121,9
T _{max} § (h)	4,2 (31,3)	4,9 (23,9)		
T _{1/2} § (h)	34,0 (44,1)	33,4 (42,6)		
* Comprimés d'Apo-Felodipine (féلودipine) à libération prolongée de 10 mg (Apotex Inc.)				
† Les comprimés de Plendil® (féلودipine) à libération prolongée de 10 mg (AstraZeneca Canada Inc.) ont été achetés au Canada.				
§ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-FELODIPINE (féلودipine) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. On doit généralement l'utiliser chez les patients qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante au traitement avec un diurétique ou un bêta-bloquant, ou qui ont subi des effets indésirables inacceptables.

On peut essayer APO-FELODIPINE comme agent initial chez les patients qui présentent une contre-indication au traitement avec des diurétiques et/ou des bêta-bloquants ou qui ont une affection médicale fréquemment associée à des réactions indésirables graves à ces médicaments.

Il a été démontré que l'administration concomitante de féلودipine et d'un diurétique thiazidique ou d'un bêta-bloquant est possible et qu'elle produit un effet antihypertensif additif. On n'a pas encore établi l'innocuité et l'efficacité de la féلودipine en concomitance avec d'autres antihypertenseurs.

CONTRE-INDICATIONS

APO-FELODIPINE est contre-indiqué :

1. chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la féléodipine ou à tout autre constituant d'APO-FELODIPINE;
2. chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux autres dihydropyridines;
3. chez les femmes aptes à procréer, les femmes enceintes et celles qui allaitent. On a signalé des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation chez les animaux.

Effets tératogènes

Des études menées chez des lapines gravides ayant reçu des doses de 0,46 mg/kg/jour, 1,2 mg/kg/jour, 2,3 mg/kg/jour et 4,6 mg/kg/jour (de 0,4 à 4 fois la dose maximale recommandée chez l'homme selon un rapport de mg/m²) ont démontré des anomalies digitales chez les fœtus, c'est-à-dire une réduction de la taille et du degré d'ossification des dernières phalanges. La fréquence et la gravité de ces changements ont semblé dépendre de la dose et ont été signalées même avec la plus faible dose. Il a été démontré que ces modifications surviennent avec d'autres agents de la famille des dihydropyridines. On n'a observé aucune anomalie fœtale semblable chez les rates ayant reçu de la féléodipine.

Dans une étude de tératologie chez des singes cynomolgus, on n'a observé aucune réduction de la taille des dernières phalanges, mais une position anormale des phalanges distales a été signalée chez environ 40 % des fœtus.

Effets non tératogènes

Dans une étude sur la fertilité et la performance reproductive générale chez les rats, on a observé une prolongation de la parturition accompagnée d'un travail difficile, ainsi qu'une augmentation de la fréquence de morts fœtales et postnatales précoces dans les groupes traités à des doses de 9,6 mg/kg/jour et plus.

À des doses supérieures ou égales à 1,2 mg/kg/jour, on a signalé une hypertrophie marquée des glandes mammaires par rapport à l'élargissement normal chez des lapines gravides. Cet effet est survenu chez les lapines gravides seulement et a diminué au cours de l'allaitement. On n'a pas observé de changement semblable des glandes mammaires chez les rates ou les guenons.

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque congestive

L'innocuité et l'efficacité de la féléodipine chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque n'ont pas été établies. Cependant, il faut utiliser la féléodipine avec prudence, surtout en association avec un bêta-bloquant, chez les hypertendus dont la fonction ventriculaire est déficiente. Des études à court terme sur l'hémodynamique menées chez un petit groupe de patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II et III selon la *New York Heart Association* n'ont pas révélé d'effets inotropes négatifs avec la féléodipine.

Hypotension, ischémie myocardique

La féléodipine peut, à l'occasion, provoquer une hypotension symptomatique, mais rarement une syncope. Elle peut mener à une tachycardie réflexe entraînant possiblement une ischémie myocardique, surtout chez les patients souffrant de coronaropathie obstructive grave. On recommande d'assurer une surveillance étroite de la tension artérielle au cours de l'administration initiale et de la détermination de la dose de féléodipine.

Il faut veiller à éviter l'hypotension, surtout chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale et chez ceux qui prennent des médicaments dont l'effet hypotensif est connu.

Interruption du traitement aux bêta-bloquants

La féléodipine ne fournit aucune protection contre les dangers associés à une interruption brusque du traitement aux bêta-bloquants. Toute interruption de traitement doit être effectuée en réduisant graduellement la dose de bêta-bloquants.

Obstruction de la chambre de chasse

On doit faire preuve de prudence en utilisant la féléodipine en présence d'obstacle à l'éjection du ventricule gauche.

Lésions dermatologiques

On a observé des vascularites leucocytoclasiques ainsi que d'autres manifestations dermatologiques, dont des éruptions cutanées et des rougeurs au visage et au cou. Il importe de diagnostiquer soigneusement et de surveiller étroitement tous les cas de lésions dermatologiques.

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

L'utilisation de la féléodipine 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 la féléodipine 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 féléodipine 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 [féléodipine : 2,97 IC à 95 %, 1,09–8,06]).

PRÉCAUTIONS

Œdème périphérique

Un œdème périphérique léger ou modéré a été la manifestation indésirable rapportée le plus souvent dans les essais cliniques. La fréquence d'œdème périphérique était reliée à la dose et variait d'environ 10 % chez les patients de moins de 50 ans recevant 5 mg par jour à environ 30 % chez ceux de plus de 60 ans recevant 20 mg par jour. Cet effet indésirable survient généralement 2 à 3 semaines après le début du traitement. Il faut bien différencier cet œdème périphérique des effets d'accroissement de la dysfonction ventriculaire gauche.

Emploi chez les personnes âgées

Les patients âgés de plus de 65 ans peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de féلودipine et par conséquent, requérir de plus faibles doses de féلودipine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). On doit surveiller étroitement la tension artérielle de ces patients au cours de l'administration initiale et de l'adaptation de la posologie de la féلودipine. On ne doit pas administrer des doses de plus de 10 mg par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Emploi chez les personnes âgées).

Emploi chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de féلودipine et par conséquent, requérir de plus faibles doses de féلودipine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). On doit surveiller étroitement la tension artérielle de ces patients au cours de l'administration initiale et de l'adaptation de la posologie de la féلودipine. On ne doit pas administrer des doses de plus de 10 mg par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Emploi chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique).

Hyperplasie gingivale

La féلودipine peut causer une hyperplasie gingivale chez les patients atteints de gingivite ou de parodontite graves. Cependant, on peut éviter ou faire régresser ces changements par des mesures d'hygiène buccale et le débridement mécanique des dents. Dans de très rares cas, la féلودipine a aussi causé une gingivite.

Grossesse et allaitement

Voir CONTRE-INDICATIONS.

Emploi chez les enfants

La féلودipine n'est pas recommandée chez les enfants puisque son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies pour ce groupe d'âge.

Interaction avec le jus de pamplemousse

Des données publiées ont révélé qu'à cause de l'inhibition du cytochrome P450, le jus de pamplemousse peut augmenter les taux plasmatiques et peut ainsi accroître les effets pharmacodynamiques des bloqueurs des canaux calciques de type dihydropyridine. Étant donné la biodisponibilité absolue de la féلودipine, il est possible que les effets pharmacodynamiques augmentent considérablement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). Par conséquent, on doit éviter de boire du jus de pamplemousse avant ou pendant le traitement avec la féلودipine.

Lactose

APO-FELOUDIPINE 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 avec tous les autres médicaments, on doit être prudent lorsqu'on traite des patients qui prennent plusieurs médicaments. Les bloqueurs des canaux calciques de type dihydropyridine sont biotransformés par le système cytochrome P450, et principalement par l'isoenzyme CYP 3A4. L'administration concomitante de félodipine et d'autres médicaments métabolisés par la même voie enzymatique peut entraîner un changement dans la biodisponibilité de la félodipine ou de ces médicaments. Lorsqu'on administre des médicaments métabolisés de la même façon, particulièrement ceux qui ont un index thérapeutique faible, il peut être nécessaire d'ajuster la dose quand on commence ou arrête l'administration concomitante de la félodipine afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique.

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 félodipine (voir le tableau 1).

Inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 : Il a été démontré que les inducteurs de l'enzyme 3A4 du système cytochrome P450 provoquaient une baisse des concentrations plasmatiques de félodipine, 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 félodipine 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
-------------------	--------------	-----------------------------

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, terféنادine, théophylline		
	Lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la féلودipine, 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 féلودipine.	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	Il est à prévoir qu'une interaction d'importance clinique se produise. On recommande donc

Tableau 1 Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
	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 féلودipine administrée en concomitance avec la cimétidine.	d'utiliser de faibles doses de féلودipine au cours d'un traitement concomitant avec la cimétidine.
Clarithromycine	L'emploi concomitant de féلودipine 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 féلودipine.
Érythromycine	On a observé qu'un traitement concomitant avec de l'érythromycine entraînait une augmentation des concentrations plasmatiques de la féلودipine. L'administration concomitante de féلودipine 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 féلودipine.	Il est à prévoir qu'une interaction d'importance clinique se produise. On recommande donc d'utiliser de faibles doses de féلودipine au cours d'un traitement concomitant avec l'érythromycine.
Itraconazole Kétoconazole	L'administration concomitante d'une autre préparation de féلودipine 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 féلودipine.	Il faut faire preuve de vigilance lorsqu'on administre des inhibiteurs du CYP 3A4 en concomitance avec la féلودipine et privilégier une approche prudente pour établir la posologie de la féلودipine.
Inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 :		
Phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital	Dans une étude sur la pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques maximales de féلودipine 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	Comme l'on peut s'attendre à une interaction significative sur le plan clinique, il faut considérer un autre traitement antihypertensif pour ces patients.

Tableau 1 Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
	sous la courbe des concentrations plasmatiques de féلودipine en fonction du temps était réduite chez les patients épileptiques à environ 6 % de celle observée chez les volontaires sains.	

Interactions médicament-aliment

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

Aliments – La biodisponibilité de la féلودipine est influencée par la présence d'aliments. Lorsque la féلودipine 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 féلودipine avec un repas riche en lipides ou en glucides (voir MODE D'ACTION 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 féلودipine. Par conséquent, la posologie de la féلودipine peut devoir être augmentée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les manifestations indésirables cliniques les plus courantes rapportées, lors d'études contrôlées, par 861 patients atteints d'hypertension essentielle et traités une fois par jour avec 2,5 à 10 mg de féلودipine en monothérapie étaient l'œdème périphérique et les céphalées.

Les manifestations indésirables signalées, sans égard à la cause, par 1,5 % ou plus des patients recevant des doses recommandées de 2,5 à 10 mg une fois par jour sont énumérées au tableau 2. Ces manifestations ont été rapportées lors d'études cliniques contrôlées menées auprès de patients randomisés à une dose fixe de féلودipine ou à une dose différente de la dose initiale de 2,5 mg ou 5 mg une fois par jour. **Une dose de 20 mg une fois par jour a été évaluée dans certaines études cliniques. Même si l'effet antihypertensif de la féلودipine est plus marqué à 20 mg une fois par jour, on observe une augmentation disproportionnée des manifestations indésirables, particulièrement celles associées aux effets vasodilatateurs** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Tableau 2 Pourcentage de patients ayant des manifestations indésirables dans des études contrôlées avec la félodipine (n = 861)* en monothérapie quelle que soit la cause (fréquence d'arrêt entre parenthèses)

Système corporel	Placebo	2,5 mg	5 mg	10 mg
Manifestations indésirables	n = 334	n = 255	n = 581	n = 408
Ensemble du corps				
Œdème périphérique	3,3 (0,0)	2,0 (0,0)	8,8 (2,2)	17,4 (2,5)
Asthénie	3,3 (0,0)	3,9 (0,0)	3,3 (0,0)	2,2 (0,0)
Cardiovasculaire				
Palpitations	2,4 (0,0)	0,4 (0,0)	1,4 (0,3)	2,5 (0,5)
Sensation de chaleur/Rougeur	0,9 (0,3)	3,9 (0,0)	6,2 (0,9)	8,4 (1,2)
Digestif				
Nausées	1,5 (0,9)	1,2 (0,0)	1,7 (0,3)	1,0 (0,7)
Dyspepsie	1,2 (0,0)	3,9 (0,0)	0,7 (0,0)	0,5 (0,0)
Constipation	0,9 (0,0)	1,2 (0,0)	0,3 (0,0)	1,5 (0,2)
Nerveux				
Céphalées	10,2 (0,9)	10,6 (0,4)	11,0 (1,7)	14,7 (2,0)
Étourdissements	2,7 (0,3)	2,7 (0,0)	3,6 (0,5)	3,7 (0,5)
Paresthésie	1,5 (0,3)	1,6 (0,0)	1,2 (0,0)	1,2 (0,2)
Respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	1,8 (0,0)	3,9 (0,0)	1,9 (0,0)	0,7 (0,0)
Toux	0,3 (0,0)	0,8 (0,0)	1,2 (0,0)	1,7 (0,0)
Peau				
Éruptions cutanées	0,9 (0,0)	2,0 (0,0)	0,2 (0,0)	0,2 (0,0)

* Certains patients ont reçu plus d'une concentration de félodipine.

Les manifestations indésirables signalées chez 0,5 % à 1,5 % au maximum des patients qui ont pris la félodipine à la posologie recommandée de 2,5 à 10 mg, une fois par jour, dans toutes les études cliniques contrôlées ou après la mise en marché, sont indiquées ci-dessous. Ces manifestations sont énumérées en ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie, quelle que soit la relation avec le traitement par la félodipine.

Générales : douleurs à la poitrine, œdème facial, maladie pseudo-grippale, fièvre; **Système cardiovasculaire** : tachycardie, extrasystole, hypotension orthostatique, bradycardie; **Tractus gastro-intestinal** : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, sécheresse de la bouche, flatulences, régurgitation acide, hépatite cholestatique, hyperplasie gingivale, grossissement des glandes salivaires; **Troubles du métabolisme** : ALT (SGPT) accru; **Appareil musculo-squelettique** : arthralgie, crampes musculaires, myalgie; **Système nerveux/psychiatrique** :

insomnie, dépression, troubles de l'anxiété, irritabilité, nervosité, somnolence, diminution de la libido, tremblements, confusion; **Appareil respiratoire** : dyspnée, épistaxis; **Réactions dermatologiques** : prurit, érythème polymorphe, érythème noueux, vascularite leucocytoclasique, urticaire, réactions de photosensibilité; **Autres réactions** : troubles de la vue; **Appareil génito-urinaire** : impuissance/dysfonction sexuelle, miction fréquente, miction impérieuse, dysurie, polyurie.

On a rapporté les manifestations indésirables sérieuses suivantes pendant des études cliniques contrôlées et après la mise en marché (fréquence < 0,5 %) : infarctus du myocarde, hypotension, syncope, angine de poitrine, arythmie et anémie.

On a rapporté des cas isolés d'œdème de Quincke. Cet œdème peut s'accompagner de difficultés respiratoires.

Épreuves de laboratoire

On a observé une diminution statistiquement significative des valeurs de laboratoire suivantes : bilirubine, numération érythrocytaire, hémoglobine et urate. On a aussi noté une augmentation statistiquement significative de la vitesse de sédimentation des érythrocytes et de la numération des thrombocytes. Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont aussi été rapportés. Aucun de ces changements n'était important sur le plan clinique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive accompagnée d'une hypotension marquée et possiblement de bradycardie.

Traitement

Advenant un cas connu de surdosage, on peut administrer du charbon activé. En présence d'une hypotension grave, on doit entreprendre un traitement symptomatique. Le patient doit être allongé en décubitus dorsal, les jambes élevées. On peut aussi recourir à l'administration de liquides par voie intraveineuse pour traiter l'hypotension. Le volume plasmatique peut être augmenté par perfusion d'une solution de remplissage vasculaire. En présence de bradycardie, on doit administrer de 0,5 à 1 mg d'atropine par voie intraveineuse. On peut administrer des médicaments sympathomimétiques à effet prédominant sur les récepteurs adrénergiques α_1 si les mesures susmentionnées sont jugées insuffisantes. L'utilité de l'hémodialyse pour éliminer la félodipine de la circulation sanguine n'a pas été établie.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les comprimés APO-FELODIPINE doivent être avalés entiers, sans les écraser ni les croquer. On ne doit pas les prendre avec un repas à haute teneur en glucides ou en lipides (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

La dose initiale habituellement recommandée est de 5 mg une fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Emploi chez les personnes âgées et Emploi chez les personnes

atteintes d'insuffisance hépatique).

On peut adapter la posologie selon la réponse du patient; les changements posologiques seront apportés, au besoin, à des intervalles d'au moins deux semaines.

La dose d'entretien se situe entre 2,5 et 10 mg une fois par jour.

Dans des études cliniques, les doses de plus de 10 mg par jour ont entraîné une réponse accrue de la tension artérielle, mais aussi une augmentation disproportionnellement élevée de la fréquence de l'œdème périphérique et d'autres manifestations indésirables vasodilatatrices.

Emploi chez les personnes âgées

Les patients âgés de plus de 65 ans peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de féلودipine. On doit donc envisager une dose initiale maximale de 2,5 mg une fois par jour chez ces patients. Ne pas dépasser 10 mg par jour chez ces personnes (voir PRÉCAUTIONS – Emploi chez les personnes âgées).

Emploi chez les enfants

APO-FELODIPINE n'est pas recommandé chez les enfants (voir PRÉCAUTIONS – Emploi chez les enfants).

Emploi chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de féلودipine. On doit donc envisager une dose initiale maximale de 2,5 mg une fois par jour chez ces patients. Ne pas dépasser 10 mg par jour chez ces personnes (voir PRÉCAUTIONS – Emploi chez les personnes atteintes d'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.

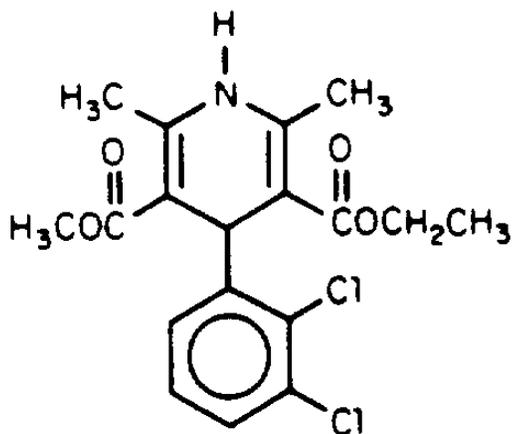
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : féلودipine

Nom chimique : 4-(2,3-dichlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle et de méthyle

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₈H₁₉Cl₂NO₄

Masse moléculaire : 384,25 g/mol

Description : La féلودipine est une poudre cristalline jaune clair à jaune. Elle est non hygroscopique. Elle est facilement soluble dans l'acétone et le méthanol, très légèrement soluble dans l'heptane et insoluble dans l'eau.

Recommandations pour la stabilité et l'entreposage

Garder APO-FELODIPINE à la température ambiante entre 15 et 30 °C dans un récipient bien fermé. Protéger de la lumière et de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

APO-FELODIPINE est présenté sous forme de comprimés pelliculés à libération prolongée, dosés à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de féلودipine.

APO-FELODIPINE, comprimé à 2,5 mg : Comprimé jaune, rond, biconvexe, pelliculé et gravé « FEL » sur « 2,5 » sur un côté et « APO » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

APO-FELODIPINE, comprimé à 5 mg : Comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé et gravé « FEL » sur « 5 » sur un côté et « APO » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

APO-FELODIPINE, comprimé à 10 mg : Comprimé brique, rond, biconvexe, pelliculé et gravé « FEL » sur « 10 » sur un côté et « APO » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif, la féléodipine, chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydre, silice colloïdale, oxyde de fer rouge (comprimés de 5 mg et 10 mg), oxyde de fer jaune (comprimés de 2,5 mg et 5 mg), hypromellose, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

À NOTER : Il ne faut pas fractionner, écraser ni croquer les comprimés à libération prolongée.

PHARMACOLOGIE

Animaux

Pharmacodynamique

Il a été démontré que la féléodipine est une dihydropyridine, à action antihypertensive, vasodilatatrice et sélective, qui abaisse la tension artérielle chez les rats, les chats et les chiens normotendus et chez les rats atteints d'hypertension primaire ou secondaire.

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

La dose orale de féléodipine requise pour obtenir une réduction de 20 % de la tension artérielle moyenne chez les chiens (3 études, 17 mâles en tout) et chez les rats (1 étude, 11 mâles) était de 1 à 5 µmol/kg administrée par gavage ou en capsules. Lorsque la féléodipine était mélangée à la nourriture donnée à des rats génétiquement hypertendus (3 études, durée du traitement variant de 2 semaines à 6 mois), il a fallu administrer des doses quotidiennes allant jusqu'à 85 µmol/kg pour obtenir la même réduction de la tension artérielle moyenne.

Les principaux effets de la féléodipine à des concentrations plasmatiques de 1 à 30 nmol/L ont été examinés dans plusieurs études sur des rats et des chiens ayant reçu de la féléodipine par voie orale ou intraveineuse. Le seul effet majeur observé, en plus d'une vasodilatation artérielle, était une diurèse-natriurèse causée par l'action tubulaire.

La sélectivité vasculaire de la féléodipine est cent fois plus grande que sa sélectivité myocardique, d'après les rapports de puissance inhibitrice sur les tissus vasculaires et les tissus cardiaques étudiés *in vitro*.

Au début du traitement, il se produit une tachycardie réflexe qui peut être bloquée par les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques et qui diminue d'intensité au cours d'un traitement antihypertensif prolongé en raison de l'adaptation des barorécepteurs.

Deux études différentes au cours desquelles la féléodipine a été administrée par voie intraveineuse à 8 rats mâles à une dose de 247 nmol/kg pendant 90 minutes et par voie orale à 7 rats à une dose de 78 µmol/kg avec des aliments pendant 6 mois ont révélé une réduction de la réabsorption du sodium filtré dans les tubes distaux et dans les tubes collecteurs rénaux. La féléodipine n'a modifié ni l'excrétion ni l'absorption du potassium.

Pharmacocinétique

La féléodipine est rapidement et complètement absorbée après l'administration orale à des rats et à des chiens. Le métabolisme de premier passage réduit la biodisponibilité orale de 20 à 30 % à une dose de 5 µmol/kg. Cela est comparable à une biodisponibilité de 15 % chez l'homme. La saturation de l'élimination au premier passage après l'administration de doses élevées de féléodipine à des rats, soit 150 µmol/kg, entraîne une biodisponibilité de près de 100 %.

La féléodipine donne des courbes de concentrations plasmatiques-temps multiexponentielles descendantes après des doses i.v. Dans la dernière phase, les volumes de distribution sont de 10 à 20 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est > 99,5 % chez le rat, le chien et l'homme. Une étude autoradiographique avec la féléodipine marquée au ¹⁴C chez la souris n'a indiqué aucune liaison tissulaire irréversible. On a aussi découvert que le médicament et/ou ses métabolites traversent les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

On a étudié l'élimination de la féléodipine après l'administration de doses uniques de 0,2 µmol/kg par voie i.v. ou de 5 µmol/kg par voie orale à des rats (7 mâles) et à des chiens (3 femelles). Ces études ont indiqué que la féléodipine est éliminée presque exclusivement sous forme de métabolites apparaissant en quantités presque égales dans l'urine et les selles des rats et des chiens.

La première étape de la biotransformation de la féléodipine est son oxydation en un analogue pyridique correspondant, lequel est dépourvu de propriétés vasodilatatrices. Les processus métaboliques séquentiels comprennent l'hydrolyse de l'ester et l'hydroxylation des groupements méthyl-pyridine.

Huit métabolites inactifs distincts ont été identifiés dans l'urine du rat. La configuration métabolique de l'urine chez la souris, le lapin, le chien et l'homme est essentiellement semblable à celle du rat.

TOXICOLOGIE

Toxicité

aiguë Tableau 3

ESPÈCE	VOIE	SEXE	NOMBRE D'ANIMAUX	NIVEAUX DE POSOLOGIE mg/kg	VALEURS DL ₅₀ mg/kg	VALEURS DL ₅₀ µmol/kg
Souris	<i>p.o.</i>	mâle	10	100 - 700	240 (185-279)	630 (480-730)
	<i>p.o.</i>	femelle	10	150 - 750	264 (189-330)	690 (490-860)
Souris	<i>i.v.</i>	mâle	10	6 - 12	8,6 (8,0-9,5)	22 (21-25)
	<i>i.v.</i>	femelle	10	5 - 12,5	10,4 (9,2-11,8)	27 (24-31)
Rat	<i>p.o.</i>	mâle	6	1000 - 4500	2390 (1710-2840)	6230 (4450-7380)
	<i>p.o.</i>	femelle	6	125 - 4500	2250 (1300-3850)	5900 (3400-10 000)
Rat	<i>i.v.</i>	mâle	6	5 - 10	6,8 (5,9-7,5)	18 (15-19)

ESPÈCE	VOIE	SEXE	NOMBRE D'ANIMAUX	NIVEAUX DE POSOLOGIE mg/kg	VALEURS DL ₅₀ mg/kg	VALEURS DL ₅₀ µmol/kg
	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 corporel.

Une étude a porté sur l'effet de l'administration orale de féلودipine à des chiens Beagle (2 mâles, 2 femelles) en doses uniques de 20, 40 et 80 µmol/kg, et en doses répétées de 10 µmol/kg 2 f.p.j. pendant 7 jours suivies de doses de 20 µmol/kg 2 f.p.j. pendant 3 jours. Après la dose unique de féلودipine de 80 µmol/kg, la consommation alimentaire a diminué pendant 1 à 3 jours. À tous les niveaux posologiques, les tracés ÉCG ont révélé une tachycardie qui a duré plus de 6 heures. Chez les chiens ayant reçu des doses répétées de féلودipine, on a observé une hyperémie des muqueuses et de la peau et une diminution de la consommation alimentaire proportionnelles à la dose. On a constaté que la dose de 20 µmol/kg 2 f.p.j. avait causé de la fatigue. Deux chiens sont morts au niveau posologique de 20 µmol/kg (7,7 mg/kg) 2 f.p.j. Il a été conclu qu'après une dose orale unique de féلودipine, la dose létale minimale chez le chien est supérieure à 80 µmol/kg. Il a été démontré que des doses quotidiennes répétées de 20 µmol/kg (7,7 mg/kg) deux fois par jour, à intervalle de 4 heures, peuvent s'avérer létales chez le chien.

Toxicité générale après administrations répétées

La toxicité générale de la féلودipine a été étudiée après l'administration orale répétée chez le rat et le chien et l'administration i.v. répétée chez le rat.

Les études effectuées sont résumées au tableau 4.

Tableau 4

Espèce	Nombre d'animaux / sexe / groupe	Voie d'administration	Fréquence et durée d'administration	Groupes posologiques		Mort par groupe		Effets toxiques
				($\mu\text{mol/kg}$)	(mg/kg)	M	F	
Rat	6	p.o.	1 f.p.j. pendant 1 mois	0	0	1	6	Dose de 150 $\mu\text{mol/kg}$: hyperémie apparente d'après la rougeur des muqueuses, du nez et des oreilles. Diminution de la consommation alimentaire moyenne et du poids corporel des femelles pendant la semaine 1. Réduction du glucose sanguin chez les femelles et du potassium sérique chez les mâles. Augmentation peu importante chez les femelles des protéines sériques et de l'albumine et accroissement de l'urée sérique. Réduction pondérale des testicules sans signes de changement morphologique. Augmentation pondérale des reins chez les femelles.
				5	2			
				15	5,8			
				50	19,2			
				150	57,6			
Rat	10	p.o.	1 f.p.j. pendant 5 semaines	0	0	5	9	Groupe ayant reçu 130 $\mu\text{mol/kg}$: diminution de la consommation alimentaire (surtout dans les premiers jours du traitement), baisse des taux plasmatiques de graisses neutres, augmentation pondérale du foie et diminution pondérale des glandes sous-maxillaires. Absence de gain pondéral chez les mâles. Groupe ayant reçu 470 $\mu\text{mol/kg}$: diminution de l'activité locomotrice spontanée, ptose, perte du lustre des poils, gonflement abdominal, saignements nasaux, anémie et décès dus à la faiblesse physique dans les cas de symptômes toxiques graves. Diminution du rapport lymphocytes/sang chez les femelles et augmentation des polynucléaires neutrophiles. Augmentation pondérale du foie et diminution pondérale des glandes sous-maxillaires. Animaux morts : atrophie de la rate et du thymus, hématoïèse dégénérative de la moelle osseuse.
				5	2			
				26	10			
				130	50			
				470	180			

Espèce	Nombre d'animaux / sexe / groupe	Voie d'administration	Fréquence et durée d'administration	Groupes posologiques		Mort par groupe	Effets toxiques
Rat	25	p.o.	1 f.p.j. pendant 6 mois	0	0	2	Hyperémie distincte des oreilles ayant duré plusieurs heures après le traitement dans les 3 groupes ayant reçu le médicament actif. Groupes à doses moyenne et élevée : tension et irritation légères chez les mâles après 6 semaines de traitement. Groupe à dose élevée : nette réduction de la consommation alimentaire pendant les premières semaines accompagnée d'un retard correspondant de gain pondéral, plus marqué chez les femelles; augmentation de la consommation d'eau chez les mâles, consommation d'eau deux fois plus grande chez les femelles après 3 semaines. Diminution du glucose sanguin dans tous les groupes, mais plus marquée dans le groupe à dose élevée. Groupe à dose élevée : réduction du potassium sérique et du chlorure, et une certaine diminution de l'osmolalité urinaire. Augmentation de l'urée sérique chez les femelles. Groupes à doses moyenne et élevée : légère augmentation du poids de plusieurs organes. Femelles du groupe à dose élevée : augmentation du volume du côlon, souvent du double. Augmentation du poids de l'iléon chez les mâles et les femelles. Groupes à doses moyenne et élevée : accroissement de l'activité de la zone glomérulée de la corticosurrénale. Mort d'une femelle du groupe à dose faible, attribuée à une myocardite; groupe à dose élevée : 4 morts dues à une insuffisance circulatoire aiguë. Seules les morts dans le groupe à dose élevée ont été associées à la féلودipine.
				5	2	1	
				25	9,6		
				125	48,0	3	

Tableau 4 (suite)

Espèce	Nombre d'animaux / sexe / groupe	Voie d'administration	Fréquence et durée d'administration	Groupes posologiques		Mort par groupe		Effets toxiques
				($\mu\text{mol/kg}$)	(mg/kg)	M	F	
Rats	10	i.v.	1 f.p.j. pendant 2 semaines	0 0 0,1 0,3 1,0	salée salée 0,04 0,12 0,38			Des doses de 0,3 et 1,0 $\mu\text{mol/kg}$ ont entraîné une vasodilatation périphérique et une hyperthermie apparente 1 à 3 heures après la prise. Gain pondéral hépatique plus élevé chez les mâles. Le gain pondéral corporel des mâles ayant reçu une dose de 1 $\mu\text{mol/kg}$ était inférieur pendant les 4 premiers jours de traitement.
Chien	2	p.o.	1 f.p.j. pendant 1 mois	0 5 10 20	0 2 3,8 9,6			Groupes à doses moyenne et élevée : hyperémie des muqueuses et de la peau abdominale proportionnelle à la dose. Tous les groupes : tachycardie liée à la dose. Groupes à dose élevée : dépression du segment ST-j ou ST. Groupe à dose élevée : mâles et femelles, hausse non significative du poids du cœur et des reins.
Chien	5 gr. 1 5 gr. 2 5 gr. 3 5 gr. 4	p.o.	2f.p.j. pendant 12 mois dans les groupes 1 à 4	0 1,0; 2 f.p.j. 3,0; 2 f.p.j. 6,0; 2 f.p.j.	0 0,38; 2 f.p.j. 1,2; 2 f.p.j. 2,3; 2 f.p.j.			Augmentation de la fréquence cardiaque pendant toute l'étude. Groupes à doses moyenne et élevée : baisse de la fréquence cardiaque avant la première dose quotidienne; hyperémie des muqueuses notée après la prise (plus prononcée chez les animaux à dose élevée). Groupes à doses moyenne et élevée : diminution prépondérante chez les mâles de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre de globules rouges.
Chien	3 gr. 5 3 gr. 6 3 gr. 7 3 gr. 8	p.o.	2 f.p.j. pendant 6 mois dans les groupes 5 à 8	2 f.p.j. 0 1,0; 2 f.p.j. 3,0; 2 f.p.j. 6,0; 2 f.p.j.	0 0,38; 2 f.p.j. 1,2; 2 f.p.j. 2,3; 2 f.p.j.	1*	1*	Diminution de l'osmolalité urinaire chez les femelles à dose moyenne et chez les deux sexes à dose élevée. Augmentation peu importante du glucose sérique chez les femelles à dose moyenne. Hyperplasie gingivale observée en clinique dans les groupes à doses moyenne et élevée; hyperplasie gingivale non inflammatoire prépondérante chez les mâles à dose élevée, révélée à l'examen pathologique. Accroissement de l'activité de la zone glomérulée chez les animaux à dose moyenne. * La dose élevée initiale était de 10 $\mu\text{mol/kg}$. À cette dose, 2 chiens sont morts après 3 jours. La mort fut attribuée à une insuffisance circulatoire aiguë. Tous les chiens présentaient des signes de fatigue après la prise. Diminution de cette réaction après réduction de la dose.

Études de reproduction

Voir le tableau 6.

Pouvoir mutagène

La féléodipine n'a pas démontré de potentiel mutagène.

Pouvoir cancérogène

L'effet cancérogène de la féléodipine a été étudié chez la souris (50 mâles et 50 femelles/groupe) à des doses de 40, 120 et 360 µmol/kg pendant 99 semaines et chez le rat (50 mâles et 50 femelles/groupe) à des doses de 20, 60 et 180 µmol/kg pendant 112 semaines. Dans l'étude chez la souris, le groupe à dose élevée (360 µmol/kg) a manifesté une fréquence accrue de néoplasmes hépatocellulaires (carcinomes et adénomes) par comparaison avec les animaux sacrifiés à la fin de l'étude dans les autres groupes (voir le tableau 5).

Tableau 5 Fréquence des néoplasmes hépatocellulaires chez la souris

Groupe	Sexe	Nombre d'animaux ¹ /groupe ²	Niveaux posologiques µmol/L	Nombre total de souris ayant des adénomes ¹	Nombre total de souris ayant 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 inclus à la semaine 54 et poursuivant l'étude jusqu'à la fin.

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

Peu de néoplasmes (10 en tout; 6 dans les groupes de traitement, 4 dans les groupes témoins) ont été découverts chez les animaux morts avant la fin de l'étude. En raison de la différence dans le taux de mortalité entre les groupes, il a été nécessaire d'analyser ensemble les morts survenues avant la fin de l'étude et à la fin de l'étude dans le but d'évaluer le potentiel cancérogène de la féléodipine chez la souris. Cette analyse n'a révélé aucune différence significative entre les groupes traités et non traités. Bien qu'il y ait eu une fréquence accrue de néoplasmes chez les animaux recevant la dose élevée par comparaison avec les animaux des autres groupes sacrifiés à la fin de l'étude, la fréquence de carcinomes hépatiques dans tous les groupes ne dépassait pas l'écart de contrôle du laboratoire, établi dans le passé pour cette souche de souris.

Étant donné les différents modèles de survie dans les divers groupes posologiques, les résultats de l'étude sur le pouvoir cancérogène de la féléodipine chez les souris ont été soumis à une analyse statistique plus poussée qui n'a révélé aucune augmentation significative des néoplasmes hépatiques dans les groupes traités avec ce médicament. Les lames des foies étudiés ont été

examinées « en aveugle » par un autre pathologiste spécialisé qui a conclu que les « comparaisons de la fréquence ou des degrés moyens ou de toute lésion hépatocellulaire proliférative, ou de combinaisons de lésions, ne laisse pas entrevoir d'effet relié au composé ».

On a répété une étude chez la souris mâle avec des doses de 40, 90 et 180 µg/kg de félodipine pendant 76 semaines. L'examen histopathologique des foies a révélé qu'il n'y a eu aucune prolifération significative des tumeurs hépatiques à tous les niveaux posologiques chez les animaux traités à la félodipine.

Dans l'étude mentionnée plus haut sur le pouvoir cancérogène de la félodipine chez le rat, on a observé une fréquence accrue de tumeurs bénignes des cellules interstitielles (cellules de Leydig) dans les testicules de rats recevant une faible dose (26 % = 13/50), une dose moyenne (38 % = 19/49) et une dose élevée (40 % = 20/50) par rapport aux animaux des groupes témoins (9 % = 9/100). On considère que chez le rat, ces tumeurs sont d'origine endocrinienne puisqu'elles peuvent être provoquées par diverses interventions expérimentales qui augmentent le taux d'hormone lutéinisante (HL) dans le sang. Des études *in vivo* et *in vitro* ont démontré des effets de la félodipine indiquant qu'un mécanisme endocrinien est à l'origine de la fréquence accrue des tumeurs des cellules de Leydig chez le rat. Chez l'homme, des études sur la félodipine administrée en doses uniques de 5, 10 ou 20 mg à 12 jeunes volontaires sains et à raison de 10 à 20 mg par jour pendant 8 semaines, suivies de 10 mg par jour pendant 1 semaine, à 10 hypertendus n'ont pas révélé d'effet sur les taux de testostérone. Les taux de HL ont aussi été déterminés chez les patients hypertendus et n'ont révélé aucune anomalie.

Dans cette étude, les rats traités et non traités différaient aussi en ce qui concerne la survenue d'une hyperplasie des canaux biliaires et des cellules de l'épithélium malpighien dans la rainure à la jonction œso-gastrique. L'hyperplasie des canaux biliaires était présente chez 30 % des mâles et 23 % des femelles des groupes témoins, et à une fréquence accrue dans les groupes à dose moyenne (42 % des mâles et 24 % des femelles) et à dose élevée (64 % des mâles et 46 % des femelles). L'hyperplasie des cellules de l'épithélium malpighien dans la rainure à la jonction œso-gastrique a été observée chez 0 % des mâles et 6 % des femelles des groupes témoins, et à une fréquence accrue dans les groupes à faible dose (40 % des mâles et 16 % des femelles), à dose moyenne (46 % des mâles et 34 % des femelles) et à dose élevée (56 % des mâles et 38 % des femelles).

Tableau 6 Études de fertilité et de reproduction

Espèce et souche	Nombre d'animaux par groupe	Période d'administration	Voie d'administration			Femelles	Portées	
				µmol/kg	mg/kg			
Rat Sprague Dawley	15 M	Env. 11 sem ¹ Env. 10 sem ¹	p.o.	0		<u>Parents</u>	Fréquence accrue et reliée à la dose de mort foetale tardive et de mort postnatale précoce chez les animaux recevant 25 µmol/kg ou 70 µmol/kg.	
				10	3,8	Prolongation de la parturition et travail difficile reliés à la dose chez les animaux recevant		
				25	9,6	70 µmol/kg ou 70 µmol/kg.		
Rat Sprague Dawley	20 F	Jours 6 à 15 de la gestation (Seg. II)	p.o.	0		<u>70 µmol/kg</u> Consommation alimentaire un peu	Aucun signe d'effets tératogènes ou toxiques, reliés au traitement, n'a pu être détecté chez l'embryon ou le fœtus.	
				10	3,8	moindre pendant la période d'adaptation		
				25	9,6	posologique et légère réduction du gain pondéral vers la fin de cette même période.		
				70	26,9	<u>30 µmol/kg</u> Légère prolongation de la période de gestation, prolongation de la parturition et travail difficile.		
Rat Sprague Dawley	20 F	Du jour 15 de la gestation au jour 20 postpartum (Seg. III)	p.o.	0		<u>30 µmol/kg</u> Légère prolongation de la période de gestation, prolongation de la parturition et travail difficile.	<u>30 µmol/kg</u> Fréquence accrue des fœtus mort-nés et de mort précoce des nouveau-nés.	
				3	1,2			
				10	3,8			
				30	11,5			
Lapin New Zealand White	5 F	Jours 6 à 19 de la gestation (Seg. II, étude pilote)	p.o.	0		Un animal témoin et 2 animaux à dose élevée ont été trouvés morts au cours de l'étude. Diminution reliée à la dose des variations pondérales et des valeurs de la consommation alimentaire.	Par comparaison avec le groupe témoin, les valeurs de résorption moyenne des groupes traités étaient supérieures, et les valeurs moyennes de viabilité des fœtus étaient inférieures; ces effets étaient reliés à la dose. De plus, le poids corporel moyen et la taille moyenne des fœtus étaient inférieurs dans tous les groupes traités. L'importance de ces effets par rapport à la dose était minime.	
				10	3,8			
				25	9,6			
				50	19,2			
Lapin New Zealand White	15 F	Jours 6 à 19 de la gestation (Seg. II)	p.o.	03	1,2	<u>3 µmol/kg</u> Dépression notée plus souvent dans tous les groupes traités par rapport au groupe témoin.	Anomalies squelettiques reliées à la dose, observées aux extrémités de certains fœtus dans tous les groupes traités. <u>3 µmol/kg</u> Phalanges distales réduites au 4 ^e doigt des pattes de derrière. <u>6 µmol/kg</u> Phalanges distales réduites ou absentes au 4 ^e doigt des pattes de derrière. Phalanges distales réduites au premier doigt des pattes de devant. Un fœtus du groupe à dose moyenne avait une patte de devant dont le premier doigt était complètement manquant. <u>12 µmol/kg</u> Phalanges distales réduites ou absentes au 4 ^e doigt des pattes de derrière. Phalanges distales réduites ou manquantes au premier doigt des pattes de devant.	
				6	2,3	Fréquence d'épaississement des tissus mammaires, reliée à la dose, observée dans tous les groupes traités (1/15, 10/15 et 9/14 respectivement) sacrifiés au jour 29 de la gestation.		
				12	4,6	<u>6 µmol/kg</u> Dépression, épaississement des tissus mammaires. Fréquence de mises bas prématurées légèrement plus élevée que dans le groupe témoin, et pertes pondérales des jours 20 à 29 plus élevées que dans le groupe témoin; ces effets ont aussi été observés chez les animaux recevant 12 µmol/kg.		
						<u>12 µmol/kg</u> Dépression, perte de poids corporel, épaississement des tissus mammaires, mises bas prématurées comme ci-dessus.		

¹ Les mâles ont été traités 9 semaines avant l'accouplement et pendant la période d'accouplement (12 jours maximum). Les femelles ont été traitées 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'à 21 jours postpartum. La moitié des femelles ont été sacrifiées au jour 14 de la gestation.

Tableau 6 (suite)

Espèce et souche	Nombre d'animaux par groupe	Période d'administration	Voie d'administration			Femelles	Portées
				µmol/kg	mg/kg		
Lapin New Zealand White	15 F	Jours 6 à 18 de la gestation (Seg. II)	p.o.	0 6 12	2,3 4,6	<p><u>6 µmol/kg</u> Consommation alimentaire réduite pendant les premiers jours d'administration; aussi observée chez les animaux recevant 12 µmol/kg (reliée à la dose). Absence de gain pondéral pendant les premiers jours d'administration; aussi observée chez les animaux recevant 12 µmol/kg. Hypertrophie des glandes mammaires reliée à la dose; changements macroscopiques des glandes mammaires dont assombrissement de la couleur et absence de fuite de lait après la dissection; changements microscopiques dont l'augmentation du nombre de petits acini et sécrétion éosinophile abondante.</p> <p><u>12 µmol/kg</u> Consommation alimentaire réduite et absence de gain pondéral comme ci-dessus; perte pondérale à l'arrêt de l'administration. Oreilles froides (observation plus persistante et constante). Hypertrophie des glandes mammaires. D'autres différences dans les valeurs du groupe témoin seraient possiblement, mais sans grande certitude, reliées au traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apparition plus persistante de signes non spécifiques après le début de l'administration, particulièrement chez les animaux recevant 12 µmol/kg. - Fréquence plus élevée de morts non accidentelles et d'avortements après le début de l'administration. 	<p><u>6 µmol/kg</u> Anomalies digitales : le nombre de sujets affectés et l'intensité de l'effet ont tendance à être reliés à la dose. L'aspect le plus remarquable était celui d'un effet plus grand sur les parties les plus distales de la patte, en particulier les pattes de derrière, et sur la proportion de fœtus manifestant de légères réductions du degré d'ossification des griffes, c.-à-d. 0 %, 71,4 % et 100 % respectivement à des doses de 0, 6 et 12 µmol/kg.</p> <p><u>12 µmol/kg</u> Anomalies digitales comme ci-dessus. Augmentation des pertes avant l'implantation et légère augmentation des morts précoces après l'implantation. Diminution des portées et du poids des petits.</p>

Tableau 6 (suite)

Espèce et souche	Nombre d'animaux par groupe	Période d'administration	Voie d'administration				
				µmol/kg	mg/kg	Femelles	Portées
Lapin	21 F	Jours 6 à 28	p.o.	0			
New Zealand	21 F	Jours 6 à 12		12	4,6	<p><u>Jours 6 à 12</u> Dans tous les groupes traités : déclin initial de l'état général, caractérisé par une consommation alimentaire réduite, diminution des matières fécales, perte pondérale ou absence de gain pondéral. Récupération évidente quelques jours après la fin du traitement. Épaississement palpable et augmentation correspondante du poids des glandes mammaires à la cessation du traitement, associés à l'institution du traitement au jour 6 de la gestation, la réponse étant moins marquée chez les animaux traités jusqu'au jour 12 plutôt que jusqu'au jour 28.</p> <p><u>Jours 13 à 18</u> Déclin initial de l'état général comme ci-dessus. Aucun effet significatif sur les glandes mammaires en ce qui a trait à l'épaississement palpable ou à l'augmentation de poids.</p> <p><u>Jours 6 à 28</u> Voir les jours 6 à 12. Aussi, augmentation du poids des glandes mammaires.</p>	<p><u>Jours 6 à 12</u> Réduction des portées dans tous les groupes traités par rapport aux groupes témoins. Dans les groupes traités à partir du jour 6, la diminution des portées a surtout été attribuée aux augmentations non significatives des pertes après l'implantation en association avec les valeurs légèrement plus élevées des pertes avant l'implantation. Le poids moyen des fœtus était plus faible dans tous les groupes traités, la diminution étant minime pour les animaux traités des jours 6 à 12. Valeurs moindres du poids des petits dans tous les groupes traités. Fréquence accrue des fœtus avec une côte supplémentaire associée au traitement commencé le jour 6.</p> <p><u>Jours 13 à 18</u> Numération inférieure des corps jaunes, d'où la diminution des portées. Réduction du poids moyen des fœtus et des petits. Le traitement après le jour 12 a été relié à des anomalies des griffes chez presque tous les fœtus. L'intensité de l'effet a semblé plus grande pendant cette période de traitement par rapport à la période plus longue (jours 6 à 28).</p> <p><u>Jours 6 à 28</u> Diminution des portées, du poids moyen des fœtus et des petits. Fréquence accrue des fœtus avec une côte supplémentaire et des anomalies des griffes.</p>
White	20 F	Jours 13 à 18		12	4,6		
	20 F	Jours 6 à 28		12	4,6		
		de la gestation (Seg. II)					

Tableau 6 (suite)

Espèce et souche	Nombre d'animaux par groupe	Période d'administration	Voie d'administration	µmol/kg	mg/kg			
Lapin New Zealand White	10 F 10 F 20 F 19 F	Jours 6 à 18 de la gestation (Seg. II)	p.o.	0 0 12 12	0 4,6 4,6 12	Femelles Réduction du gain pondéral depuis le début du traitement, compensée au jour 14 et diminution de la consommation alimentaire pendant le traitement dans les groupes traités. Augmentation pondérale en raison de l'hyperplasie des glandes mammaires, en excès de l'augmentation gestationnelle normale chez les animaux traités, tués au jour 29. Chez les animaux tués au jour 35, on n'a observé aucune différence quant au poids ou à l'aspect histomorphologique des glandes mammaires.	Portées Fréquence accrue des anomalies squelettiques mineures : perturbation du développement des phalanges distales, centre supplémentaire d'ossification entre les phalanges du milieu et distales dans un ou plus d'un doigt chez les fœtus des animaux traités.	
Lapin New Zealand White	9 F 9 F	Jour 13 Jours 13 à 18 de la gestation	p.o.	12 12	4,6 12			Sans objet
Lapin New Zealand White	8 F non gravides	13 jours (jours 0 à 12)	p.o.	0 1,2 12	0 0,46 4,6			Diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel durant le traitement chez les animaux recevant 12 µmol/kg. Aucune lésion liée à la dose ou au composé n'a été observée dans les glandes mammaires qui ne dépassaient pas les variations normales des glandes mammaires chez les lapines non gravides. Les résultats de cette étude et ceux de l'étude précédente sur les lapines gravides indiquent que la gestation a un effet peu important sur la pharmacocinétique de la féléodipine.

Tableau 6 (suite)

Espèce et souche	Nombre d'animaux par groupe	Période d'administration	Voie d'administration			Femelles		Portées
				µmol/kg	mg/kg			
Lapin New Zealand White	9 F 15 F 11 F	Jours 6 à 18 de la gestation (Seg. II)	p.o.	0 1,2 12 ²	0 0,46 4,6	Taux plasmatique de 1,2 µmol/kg. À un même niveau posologique, les taux plasmatiques moyens et leur durée étaient très rapprochés des résultats observés chez les lapines non gravides. La similarité des résultats aux jours 13 et 18 ne révèle aucune accumulation du composé à l'essai. <u>12 µmol/kg</u> Signes de toxicité chez la mère Diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire pendant la 1 ^{re} partie du traitement. <u>Glandes mammaires</u> Hyperplasie des glandes mammaires reliée au traitement et augmentation significative de leur poids. L'examen microscopique a montré que cette hyperplasie provenait de l'augmentation du volume du parenchyme glandulaire causée par une augmentation du volume lobulaire. Toutefois, l'architecture histologique était identique à celle des animaux témoins.	<u>12 µmol/kg (jour 29 de la gestation)</u> Légère augmentation des pertes fœtales par rapport au groupe témoin. <u>1,2 et 12 µmol/kg Effets sur les phalanges</u> Un effet lié à la dose a été observé au niveau de la taille et de la structure (ossification faible) des phalanges distales. L'effet le plus prononcé affectait le 4 ^e doigt des pattes de derrière. Cette hypoplasie des phalanges serait décelable à l'examen externe, mais seulement avec une dose de 12 µmol/kg. De plus, à cette dose, 6 petits présentaient un centre d'ossification supplémentaire entre les phalanges moyenne et distale du pouce.	
Lapin New Zealand White	28 F ³ 32 F ³	Jours 6 à 18 de la gestation (Seg. II)	p.o.	0 12	0 4,6	Chez les lapines traitées et sacrifiées au jour 29 ou que l'on a laissé mettre bas, les effets étaient de type et d'intensité analogues à ceux des études précédentes, présentant des réductions de poids corporel et de consommation alimentaire avec une hypertrophie des glandes mammaires histologiquement caractérisée par un épaississement hyperplasique causé par une augmentation de volume du parenchyme glandulaire plus élevée que dans l'hyperplasie gestationnelle normale. Dans un groupe posologique, des changements aux glandes mammaires étaient toujours présents, bien que moins marqués, au jour 32 après la parturition. L'accroissement du poids moyen des glandes mammaires était significatif chez les lapines traitées aux jours 29 et 32 postpartum. Comme l'on n'a observé aucune perturbation postnatale chez les petits, on a conclu que la fonction des glandes mammaires n'était pas affectée.	L'observation des fœtus a révélé surtout des perturbations du développement des parties digitales distales. Ces effets peuvent être décrits par un dérèglement de la différenciation des phalanges distales observé à la réduction de la taille des phalanges distales et la fusion des phalanges externes de certains doigts. Ces anomalies digitales étaient encore présentes au jour 32 postpartum, et en plus, des centres d'ossification supplémentaires ont été observés chez certains petits. L'examen histologique des phalanges distales a révélé une perturbation de la différenciation des rudiments cartilagineux comme explication possible des effets observés. Légère augmentation de la fréquence des côtes ondulées, augmentation de la fréquence des fœtus avec côte supplémentaire et diminution de la fréquence des fœtus à sternèbres variables parmi les fœtus dont le nombre de côtes était normal au jour 29. Malformations macroscopiques et anomalies viscérales chez quelques petits des animaux du groupe traité.	

² La dose de 12 µmol/kg a été utilisée comme dose maximale dans plusieurs autres études du segment II chez le lapin; on savait qu'elle avait causé la toxicité chez les mères, l'hyperplasie des glandes mammaires et des effets squelettiques mineurs chez les petits.

³ Chaque groupe a été divisé en 2 sous-groupes. Les animaux d'un des sous-groupes ont été tués au jour 29 de la gestation. On a laissé les autres animaux mettre bas normalement et élever leurs petits jusqu'au jour 32 postpartum où toutes les lapines et les petits ont été tués.

Tableau 6 (suite)

Espèce et souche	Nombre d'animaux par groupe	Période d'administration	Voie d'administration	µmol/kg	mg/ kg		
Lapin New Zealand White	1/I 3 F ⁴ 2/I 3 F 3/I 3 F 4/I 3 F 1/II 3 F 2/II 3 F 3/II 3 F 4/II 3 F	13 14 15 16 15 16 17 18	p.o.	12 12 12 12 12 12 12 12	4,6 4,6 4,6 4,6 4,6 4,6 4,6 4,6	Femelles	Portées
						<p><u>Observations cliniques</u> Une lapine traitée au jour 16 a avorté au jour 20 et a été tuée au jour 23 pour des raisons humanitaires. Une autre, traitée au jour 17, fut trouvée morte au jour 29 de la gestation. Deux lapines, traitées aux jours 15 et 18 respectivement, ont avorté. Une lapine traitée au jour 15 a mis bas prématurément. On a observé un retard du gain pondéral et une diminution de la consommation en aliments et eau après le traitement. Les effets les plus prononcés et prolongés sont survenus chez les lapines traitées aux jours 16 ou 17 de la gestation.</p> <p><u>Autopsie finale</u> Deux lapines traitées au jour 16 avaient le foie pâle et le cæcum distendu. Deux lapines traitées au jour 17 avaient aussi le foie pâle.</p> <p>L'ÉTUDE N'A PAS ÉTABLI DE DIFFÉRENCE ENTRE LES LAPINES ET LEURS PORTÉES.</p> <p><u>Taux de fêlodipine dans le plasma maternel, les tissus fœtaux et le liquide amniotique</u></p> <p>Taux plasmatiques : Les taux les plus élevés (~ 350 nmol/L) ont été observés 4 heures après le traitement; ils étaient toujours élevés après 12 heures (≥ 200 nmol/L) et 24 heures (≥ 100 nmol/L).</p> <p>Taux dans les tissus fœtaux : Les taux moyens étaient 4 à 6 fois moindres que ceux du plasma maternel. Taux presque constants 4 à 12 heures après le traitement (~ 50 nmol/kg) et après 24 heures, ils étaient environ de 20 nmol/kg.</p> <p>Taux dans le liquide amniotique : Environ 2 à 4 fois moindres que dans les tissus fœtaux.</p> <p><u>Examen histologique des lames de membres</u> Fœtus de lapines traitées à la fêlodipine :</p> <p>2 et 4 heures après la dose : Expansion marquée des lames de membres en raison d'un œdème mésentérique étendu.</p> <p>Élargissement des vaisseaux embryonnaires à paroi mince; la jonction entre le primordium cartilagineux des phalanges et le mésentérique environnant non différencié est moins bien définie.</p> <p>8 heures après la dose : Œdème marqué des lames de membres et ruptures occasionnelles des vaisseaux sanguins marginaux, et hémorragie.</p> <p>12 heures après la dose : Œdème mésentérique un peu moins prononcé des lames de membres. En plus des hémorragies, ampoules digitales occasionnelles causées par des vésicules de clivage entre le mésentérique et l'ectoderme.</p> <p>24 heures après la dose : Mêmes observations que 12 heures après la dose. Aussi, petites nécroses occasionnelles au bout des doigts, le plus souvent au niveau de la 3^e phalange.</p>	<p>On n'a observé aucune anomalie des phalanges des fœtus après le traitement d'une lapine au jour 13 ou 18, mais une réduction du degré d'ossification d'au moins une phalange distale a été notée chez tous les fœtus si le traitement était aux jours 14, 15, 16 ou 17 de la gestation. Les effets les plus intenses ont été observés au jour 16, alors que la taille d'au moins une phalange distale était peu ou très réduite chez tous les fœtus examinés. En général, l'hypoplasie des phalanges provoquée au jour 16 était, contrairement aux autres jours de traitement, visible à l'examen externe avant coloration des squelettes à l'alizarine.</p>
Lapin New Zealand White	1 4 F 2 4 F 3 4 F 4 3 F 5 4 F 6 6 F	Unique, jour 16 de la gestation	p.o.	- 12 12 12 12 12 ⁵	- 4,6 4,6 4,6 4,6 4,6		

⁴ L'étude était divisée en deux expériences, I et II, où les lapines étaient traitées à différents jours de la gestation.

⁵ La dose de 12 µmol/kg a été utilisée comme dose maximale dans plusieurs autres études du segment II chez le lapin. On savait qu'elle avait causé la toxicité maternelle, l'hypertrophie des glandes mammaires et des effets squelettiques mineurs chez les petits.

BIBLIOGRAPHIE

- 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 Geneva*, 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.
- Monographie de produit – PLENDIL® (Fé lodipine en comprimés à libération prolongée) 2,5 mg, 5 mg et 10 mg. AstraZeneca Canada Inc. Date de révision : 15 janvier 2015, numéro de contrôle : 177716.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS
AUX CONSOMMATEURS**** APO-FELODIPINE**

féلودipine en comprimés à libération prolongée
Norme Apotex

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**RAISONS D'UTILISER CE MÉDICAMENT**

APO-FELODIPINE est utilisé pour traiter l'hypertension (la haute pression).

EFFETS DE CE MÉDICAMENT

APO-FELODIPINE contient l'ingrédient appelé féلودipine qui appartient au groupe de médicaments appelés « bloqueurs des canaux calciques » ou « antagonistes du calcium ».

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

APO-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.

**CIRCONSTANCES OÙ IL EST
DÉCONSEILLÉ D'UTILISER CE
MÉDICAMENT**

APO-FELODIPINE ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à la féلودipine ou à l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés APO-FELODIPINE;
- vous présentez une allergie connue à d'autres dihydropyridines (bloqueurs des canaux calciques);
- vous êtes enceinte. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez APO-FELODIPINE, vous devez en informer votre médecin aussitôt que possible;

- vous allaitez;
- vous avez 18 ans ou moins.

INGRÉDIENT MÉDICINAL

Féلودipine

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

Lactose anhydre, silice colloïdale, oxyde de fer rouge (comprimés de 5 mg et 10 mg), oxyde de fer jaune (comprimés de 2,5 mg et 5 mg), hypromellose, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Comprimés à libération prolongée de 2,5 mg, de 5 mg et de 10 mg de féلودipine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer à prendre APO-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 cœur 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 APO-FELODIPINE (voir INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX);
- si vous avez déjà subi une mauvaise réaction ou une réaction allergique ou inhabituelle à la « féلودipine ».

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 d'APO-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 d'APO-FELODIPINE.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments qui peuvent interagir avec APO-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 APO-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 APO-FELODIPINE comprennent les suivants :

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

Interactions médicament-plante médicinale

Les plantes médicinales qui peuvent interagir avec APO-FELODIPINE comprennent :

- Le millepertuis

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**DOSE HABITUELLE****Adultes**

Prenez APO-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 APO-FELODIPINE s'il ne vous a pas été prescrit.

- Il faut prendre APO-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 APO-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 APO-FELODIPINE entiers avec de l'eau. Il ne faut pas écraser, croquer, séparer ni sucer les comprimés.
- On ne doit pas prendre APO-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 présucrées. APO-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).
- Ne transférez pas les comprimés dans un autre contenant. Pour protéger vos comprimés APO-FELODIPINE, gardez-les dans la plaquette aide-mémoire d'origine.

Consultez votre médecin si vous avez l'intention de consommer de l'alcool (y compris du vin avec les repas) pendant que vous prenez APO-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 APO-FELODIPINE même si vous vous sentez bien.** Votre organisme a besoin d'une quantité constante du médicament pour maîtriser la tension artérielle. **N'arrêtez pas de vous-même un traitement avec APO-FELODIPINE.**

Comment utiliser les plaquettes aide-mémoire d'APO-FELODIPINE

Pour vous aider à faire le suivi de vos doses, APO-FELODIPINE est présenté dans une plaquette alvéolée avec un jour de la semaine imprimé sur chaque alvéole. Entamez la plaquette par le comprimé qui correspond au jour de la semaine, et continuez à prendre les comprimés dans l'ordre jusqu'à ce qu'il n'en reste plus.

Il y a 14 comprimés identifiés aux jours de la semaine et un comprimé supplémentaire pour un total de 15. Les 15 comprimés sont tous identiques, y compris celui identifié par « Prenez ce comprimé à la fin ». Une fois que vous aurez fini de prendre les 14 comprimés identifiés aux jours de la semaine, prenez le comprimé étiqueté « Prenez ce comprimé à la fin » avant de commencer votre prochaine plaquette.

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.

SURDOSAGE

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-FELODIPINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Si vous prenez plus que le nombre recommandé de doses d'APO-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, une sensation de tête légère ou des étourdissements, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

DOSE OUBLIÉE

Si vous oubliez de prendre une dose d'APO-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 d'APO-FELODIPINE pour compenser les doses oubliées. Si vous n'êtes pas certain, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de son effet régulateur sur la pression sanguine, APO-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 APO-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'affectent pas tout le monde de la même façon. Si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi. Décrivez à votre médecin ou à votre pharmacien comment vous vous sentez quand vous prenez APO-FELODIPINE. **N'arrêtez pas de vous-même un traitement avec APO-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 devrez communiquer immédiatement avec votre médecin si vous notez quelque chose d'inhabituel.

Effets secondaires graves et mesure à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Fréquent	Éruption cutanée ou démangeaisons	√		
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques (symptômes tels que jaunisse-		√	

IMPORTANT : À LIRE

Effets secondaires graves et mesure à prendre				
	ment de la peau ou des yeux)			
Cas isolés	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 pensez avoir ces effets secondaires, il est important que vous consultiez votre médecin immédiatement.**

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez un effet inattendu lors du traitement par APO-FELODIPINE.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Bien que les comprimés APO-FELODIPINE soient protégés par la plaquette aide-mémoire, il est préférable de conserver l'emballage à la température ambiante (15 - 30 °C) et dans un endroit sec. Ne gardez pas APO-FELODIPINE dans la salle de bain.

La plaquette aide-mémoire protège chaque comprimé. Lorsque vous ouvrez pour la première fois l'emballage, si vous remarquez que le plastique ou l'aluminium est endommagé, exposant le comprimé, demandez à votre pharmacien de vérifier l'emballage.

Gardez APO-FELODIPINE hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada

Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie du produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au :

1-800-667-4708

On peut également se procurer la notice au : <http://www.apotex.ca/products>.

Cette notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 22 février 2016