

MONOGRAPHIE
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **PLENDIL**®

Féلودipine

Comprimés à libération prolongée, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, voie orale

Antihypertenseur

Glenwood GmbH Pharmazeutische Erzeugnisse
Arabellastr. 17
81925 Munich
Allemagne

Date d'approbation :

2025-12-09

Importé par :
McKesson Specialized Distribution Inc.
8449 Lawson Rd, Unit 102
Milton, Ontario L9T 9L1

Numéro de contrôle de la présentation : 297826

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
2. CONTRE-INDICATIONS.....	4
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES.....	4
4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE.....	4
4.3 ADMINISTRATION	5
4.4 DOSE OUBLIÉE	5
5. SURDOSAGE.....	5
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES	8
7.1.1 Grossesse.....	8
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8. EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.2 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS DANS LES ESSAIS CLINIQUES	9
8.3 EFFETS INDÉSIRABLES PEU COURANTS OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES	10
8.4 RÉSULTATS DE LABORATOIRE ANORMAUX : HÉMATOLOGIQUE, CHIMIE CLINIQUE ET AUTRES DONNÉES QUANTITATIVES ..	11
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.1 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES GRAVES	12
9.2 APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.3 INTERACTIONS MÉDICAMENT-COMPORTEMENT	13
9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT.....	13
9.5 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT.....	17
9.6 INTERACTIONS MÉDICAMENT-PLANTE MÉDICINALE.....	17
9.7 INTERACTIONS MÉDICAMENT-TESTS DE LABORATOIRE.....	17

10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	MODE D'ACTION	17
10.2	PHARMACODYNAMIE	18
10.3	PHARMACOCINÉTIQUE.....	19
11.	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	21
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
14.	ESSAIS CLINIQUES	22
15.	MICROBIOLOGIE	22
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	22
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

PLENDIL (féلودipine) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère ou modérée.

Il a été démontré que l'administration concomitante de PLENDIL 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 PLENDIL en concomitance avec d'autres antihypertenseurs.

1.1 Enfants

Enfants (18 ans ou moins) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2. CONTRE-INDICATIONS

PLENDIL (féلودipine) est contre-indiqué :

- chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la féلودipine ou à tout autre constituant de PLENDIL;
- chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux autres dihydropyridines;
- 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.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour.

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.

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 7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Emploi chez les enfants

PLENDIL n'est pas recommandé chez les enfants (voir 7.1.3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

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.

4.3 Administration

Les comprimés PLENDIL doivent être avalés entiers, on ne doit ni les écraser ni les croquer. On ne doit pas les prendre avec un repas à haute teneur en glucides ou en lipides (voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

4.4 Dose oubliée

Le patient qui oublie une dose de PLENDIL et s'en souvient dans les 12 heures doit prendre la dose habituelle dès que possible, avant de revenir ensuite à l'horaire habituel. Le patient qui s'en souvient plus de 12 heures plus tard ne doit pas prendre la dose oubliée, mais prendre la dose suivante à temps.

Il ne faut jamais prendre une double dose de PLENDIL pour compenser l'oubli d'un comprimé.

5. 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 féلودipine de la circulation sanguine n'a pas été établie.

Pour obtenir l'information la plus récente sur le traitement d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé à libération prolongée, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg de féلودipine	Silicate d'aluminium, cire de carnauba, peroxyde d'hydrogène, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge-brun (sauf les comprimés de 2,5 g), lactose anhydre, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, huile de ricin hydrogénée de polyoxyl 40, gallate de propyle, stéarylfumarate de sodium, dioxyde de titane.

PLENDIL est disponible dans les teneurs suivantes :

PLENDIL, comprimé à 2,5 mg : Comprimé jaune, rond, biconvexe, pelliculé et gravé $\frac{A}{FL}$ sur un côté et 2.5 sur l'autre.

PLENDIL, comprimé à 5 mg : Comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé et gravé $\frac{A}{FM}$ sur un côté et 5 sur l'autre.

PLENDIL, comprimé à 10 mg : Comprimé brique, rond, biconvexe, pelliculé et gravé $\frac{A}{FE}$ sur un côté et 10 sur l'autre.

Les trois teneurs sont offertes en emballages alvéolés contenant 30 comprimés.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque congestive

L'innocuité et l'efficacité de PLENDIL chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque n'ont pas été établies. Cependant, il faut utiliser PLENDIL 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 félodipine.

Hypotension, ischémie myocardique

PLENDIL peut, à l'occasion, provoquer une hypotension symptomatique, mais rarement une syncope. Il 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 félodipine.

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

PLENDIL 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 du ventricule gauche

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

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.

Risques de dépendance, de tolérance et (ou) d'abus

Les risques de dépendance ou de tolérance à PLENDIL, ou encore d'abus de celui-ci, n'ont pas fait l'objet d'études.

Conduite automobile et manœuvre de machines

PLENDIL peut provoquer de l'hypotension et des troubles visuels pouvant nuire à la conduite automobile ou à la manœuvre de machines. Il convient donc d'être prudent lors de la conduite d'un

véhicule automobile ou de la manœuvre de machines potentiellement dangereuses.

Gastrointestinale

Hyperplasie gingivale

PLENDIL 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, PLENDIL a aussi causé une gingivite.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de féلودipine et par conséquent, requérir de plus faibles doses de PLENDIL (voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers). On doit surveiller étroitement la tension artérielle de ces patients au cours de l'administration initiale et de l'adaptation de la posologie de PLENDIL. On ne doit pas administrer des doses de plus de 10 mg par jour (voir 4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique).

Santé reproductive :

PLENDIL est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).Sensibilité/résistance

Lactose

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

Peau

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

PLENDIL est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation ont été observés chez les animaux. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement, pour obtenir de plus amples renseignements sur la tératologie chez les animaux.

7.1.2 Allaitement

PLENDIL est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.3 Enfants

Enfants (18 ans ou moins) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés de plus de 65 ans peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de félodipine et, par conséquent, requérir de plus faibles doses de PLENDIL (voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers). On doit surveiller étroitement la tension artérielle de ces patients au cours de l'administration initiale et de l'adaptation de la posologie de PLENDIL. On ne doit pas administrer des doses de plus de 10 mg par jour (voir 4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique).

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus souvent observé pendant les essais cliniques était l'œdème périphérique léger à modéré. L'incidence de cet effet était fonction de la dose.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent donc ne pas refléter ceux constatés dans la pratique et ne doivent pas être comparés avec les taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans leur application réelle.

Lors d'études contrôlées, l'œdème périphérique et les céphalées ont été les manifestations indésirables cliniques les plus couramment rapportées par 861 patients atteints d'hypertension essentielle et traités une fois par jour avec 2,5 à 10 mg de PLENDIL (félodipine) en monothérapie.

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 dans le tableau 2. Ces manifestations ont été rapportées lors d'études cliniques contrôlées menées auprès de patients randomisés à une dose fixe de PLENDIL 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 PLENDIL 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Tableau 2 Pourcentage de patients ayant des manifestations indésirables dans des études contrôlées avec PLENDIL (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 PLENDIL.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les manifestations indésirables signalées chez 0,5 % à 1,5 % au maximum des patients qui ont pris PLENDIL 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 PLENDIL.

Générales : douleurs à la poitrine, œdème facial, maladie pseudo-grippale, fièvre;

Système cardiovasculaire : tachycardie, extrasystole, hypotension orthostatique, bradycardie;

Réactions dermatologiques : prurit, érythème polymorphe, érythème noueux, vascularite leucocytoclasique, urticaire, réactions de photosensibilité;

Tractus gastro-intestinal : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, sécheresse de la bouche, flatulence, 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;

Troubles des sens : 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.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

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.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 : L'utilisation de PLENDIL avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de féلودipine et des effets indésirables graves secondaires à celle-ci. Il faut éviter la prise concomitante de ces médicaments.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 CYP3A4. L'administration concomitante de féلودipine et d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation peut entraîner un changement dans la biodisponibilité de la féلودipine 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 féلودipine 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 tableau 3).

Inhibiteurs enzymatiques du système cytochrome P450 : Les médicaments connus pour être des inhibiteurs du système cytochrome P450 comprennent les antifongiques azolés (kétoconazole et itraconazole), la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine et la warfarine. Il a été démontré que les inhibiteurs de l'enzyme 3A4 du système cytochrome P450 provoquaient une hausse des concentrations plasmatiques de féلودipine (voir tableau 3).

Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 : Il a été démontré que les inducteurs de l'enzyme 3A4 du système cytochrome P450 provoquaient une baisse des concentrations plasmatiques de féلودipine, entre autres *Hypericum perforatum* (millepertuis) (voir la section Interactions médicament- plante médicinale). Les médicaments connus pour être des inducteurs de l'isozyme 3A4 du cytochrome P450 comprennent le phénobarbital, la phénytoïne, et la rifampicine (voir tableau 3).

Emploi concomitant de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4

L'utilisation de PLENDIL avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de féلودipine et des effets indésirables graves secondaires à celle-ci. 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 féلودipine 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 [féلودipine : 2,97 (IC à 95 %, 1,09–8,06)].

Autre traitement concomitant

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions de PLENDIL avec les risques comportementaux individuels (p. ex., tabagisme, consommation de cannabis ou d'alcool) n'ont pas été étudiées.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le tableau 3 sont fondés sur des études de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Alcool	T	L'alcool provoque une vasodilatation.	L'alcool peut augmenter les effets hémodynamiques de la féلودipine.
Inhibiteurs des récepteurs bêta adrénergiques (tels que le métoprolol)	EC	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.

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Substrats des enzymes du cytochrome P450 : Benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone, terféfadine, théophylline	EC	Lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la féلودipine, les substrats de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent agir comme des inhibiteurs du CYP3A4 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	EC	Des études sur la pharmacocinétique menées chez des volontaires sains ont révélé une augmentation d'environ 50 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps, ainsi que de la C_{max} de la féلودipine administrée en concomitance avec la cimétidine.	Il est à prévoir qu'une interaction d'importance clinique se produise. On recommande donc d'utiliser de faibles doses de PLENDIL au cours d'un traitement concomitant avec la cimétidine.
Clarithromycine	EC	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.

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Érythromycine	EC	<p>On a observé qu'un traitement concomitant avec de l'érythromycine entraînait une augmentation des concentrations plasmatiques de féلودipine.</p> <p>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.</p>	<p>Il est à prévoir qu'une interaction d'importance clinique se produise. On recommande donc d'utiliser de faibles doses de PLENDIL au cours d'un traitement concomitant avec l'érythromycine.</p>
Itraconazole Kétoconazole	EC	<p>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.</p>	<p>Il faut faire preuve de vigilance lorsqu'on administre des inhibiteurs du CYP3A4 en concomitance avec la féلودipine et privilégier une approche prudente pour établir la posologie de la féلودipine.</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 : Phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital	EC	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 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.	Comme l'on peut s'attendre à une interaction significative sur le plan clinique, il faut considérer un autre traitement antihypertensif pour ces patients.
Digoxine	EC	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	É	La féلودipine peut augmenter la concentration de tacrolimus.	La concentration sérique de tacrolimus doit être surveillée, et un ajustement posologique sera peut-être nécessaire s'il est administré en concomitance avec la féلودipine.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse – L'administration de féléodipine en concomitance avec du jus de pamplemousse a plus que doublé l'ASC et la C_{max} de la féléodipine, mais n'a pas allongé sa demi-vie (voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

Des données publiées ont révélé qu'en raison de l'inhibition du cytochrome P450, le jus de pamplemousse peut augmenter les taux plasmatiques et ainsi accroître les effets pharmacodynamiques des bloqueurs des canaux calciques de type dihydropyridine. Étant donné la biodisponibilité absolue de PLENDIL, il est possible que les effets pharmacodynamiques augmentent considérablement (voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Par conséquent, on doit éviter de boire du jus de pamplemousse avant ou pendant le traitement avec PLENDIL.

Aliments – La biodisponibilité de PLENDIL est influencée par la présence d'aliments. Lorsque la féléodipine 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 PLENDIL avec un repas riche en lipides ou en glucides (voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Hypericum perforatum – Le millepertuis est un inducteur du CYP3A4, et il a été démontré qu'il provoquait une diminution des concentrations plasmatiques de féléodipine. Par conséquent, la posologie de la féléodipine peut devoir être augmentée.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions entre le médicament et les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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 féléodipine 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 fêlodipine n'altère pas le calcium sêrique total. Des études *in vitro* ont démontré que les effets de la fêlodipine sur les mêcanismes contractiles sont sêlectifs et plus importants sur les muscles lisses vasculaires que sur le muscle cardiaque. Des effets inotropes nêgatifs peuvent être observés *in vitro*, mais de tels effets n'ont pas été signalés chez les animaux intacts.

Chez l'humain, l'effet de la fêlodipine sur la tension artêrielle est principalement une consêquence d'une diminution reliée à la dose de la rêsistance vasculaire pêriphêrique, entraînand une légère augmentation rêflexe de la fréquence cardiaque (voir 10.2 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

10.2 Pharmacodynamie

Pharmacodynamie chez les animaux

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

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

La dose orale de fêlodipine requise pour obtenir une réduction de 20 % de la tension artêrielle 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 fêlodipine était mêlangée à la nourriture donnêe à des rats gênêtiquement hypertendus (3 études, durêe 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 artêrielle moyenne.

Les principaux effets de la fêlodipine 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 fêlodipine par voie orale ou intraveineuse. Le seul effet majeur observé, en plus d'une vasodilatation artêrielle, était une diurèse-natriurèse causée par l'action tubulaire.

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

Au dêbut du traitement, il se produit une tachycardie rêflexe qui peut être bloquêe par les inhibiteurs des rêcepteurs bêta-adrênergiques et qui diminue d'intensité au cours d'un traitement antihypertensif prolongé en raison de l'adaptation des barorêcepteurs.

Deux études diffêrentes au cours desquelles la fêlodipine 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 rêvêlé une réduction de la rêabsorption du sodium filtré dans les tubes distaux et dans les tubes collecteurs rênaux. La fêlodipine n'a modifiê ni l'excrêtion ni l'absorption du potassium.

Pharmacodynamie chez l'humain

L'effet hêmodynamique aigu de la fêlodipine diminue la rêsistance pêriphêrique totale, ce qui entraîne une réduction de la tension artêrielle associée à une légère augmentation rêflexe de la fréquence cardiaque. Celle-ci survient frêquemment au cours de la premiêre 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 PLENDIL.

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 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 PLENDIL était administré 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.

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique chez les animaux

La féلودipine 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 féلودipine à des rats, soit 150 µmol/kg, entraîne une biodisponibilité de près de 100 %.

La féلودipine 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 féلودipine 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 féلودipine 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 féلودipine 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 féلودipine 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.

Pharmacocinétique chez l'humain

Absorption

La féلودipine est absorbée complètement dans le tractus gastro-intestinal après administration par voie orale.

Distribution

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 %.

Métabolisme

La féلودipine est en grande partie métabolisée par le foie, principalement par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450. Six métabolites, représentant 23 % de la dose orale, ont été identifiés : aucun d'entre eux n'exerce une activité vasodilatatrice significative.

Élimination

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.

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.

Effet de la préparation à libération prolongée sur la pharmacocinétique :

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 PLENDIL 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.

Effet des aliments sur la pharmacocinétique :

La biodisponibilité de PLENDIL 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 PLENDIL 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 PLENDIL avec un repas riche en lipides ou en glucides. En revanche, l'absorption de la féلودipine demeure inchangée quand PLENDIL est pris 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 PLENDIL 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 PLENDIL (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : Les concentrations plasmatiques de féلودipine, après une dose unique et à l'état d'équilibre, 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 patients jeunes représentait 39 % de celle des patients âgés.
- **Grossesse et allaitement** : Des études menées chez les animaux ont démontré que la féلودipine traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire. PLENDIL est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
- **Insuffisance hépatique** : 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.
- **Insuffisance rénale** : L'insuffisance rénale ne modifie pas le profil des concentrations plasmatiques de 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.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Entreposer PLENDIL à des températures se situant entre 15 et 30 °C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

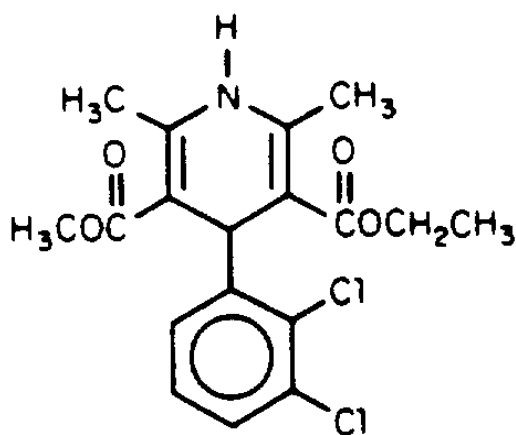
Substance pharmaceutique

Nom propre : Féلودipine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, 384.26

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La féلودipine est une poudre cristalline jaunâtre, non hygroscopique, soluble dans l'acétone, le dichlorométhane, l'éthanol, l'heptane, le méthanol, le n-octanol, le 2-propanol et presque insoluble dans l'eau.

14. ESSAIS CLINIQUES

Aucune information sur les essais cliniques n'est disponible pour ce produit pharmaceutique.

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 4 Études de toxicité aiguë

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)
	<i>i.v.</i>	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 félodipine 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 félodipine 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 félodipine, 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 félodipine, 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 félodipine 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 5.

Tableau 5 Études de toxicité des doses répétées

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			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			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, hématopoïèse dégénérative de la moelle osseuse.
				5	2			
				26	10			
				130	50			
				470	180	5	9	

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	1	

Tableau 5 Études de toxicité des doses répétées (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.	2 f.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	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.

Cancérogénicité

L'effet cancérogène de la félodipine 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 6).

Tableau 6 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 félodipine 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 félodipine 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 féلودipine 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 féلودipine 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 féلودipine 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).

Génotoxicité

La féلودipine n'a pas démontré de potentiel mutagène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 féلودipine.

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.

Veillez également consulter le tableau 7.

Tableau 7 Études de toxicité pour la reproduction et le développement

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 (Seg. I)	p.o.	0		<u>Parents</u> Prolongation de la parturition et travail difficile reliés à la dose chez les animaux recevant 25 µmol/kg ou 70 µmol/kg.	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		
				25	9,6		
				70	26,9		
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 moindre pendant la période d'adaptation posologique et légère réduction du gain pondéral vers la fin de cette même période.	Aucun signe d'effets tératogènes ou toxiques, reliés au traitement, n'a pu être détecté chez l'embryon ou le foetus.
				10	3,8		
				25	9,6		
				70	26,9		
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 foetus 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 foetus étaient inférieures; ces effets étaient reliés à la dose. De plus, le poids corporel moyen et la taille moyenne des foetus 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. <u>6 µmol/kg</u> Dépression, épaissement des tissus mammaires. 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. <u>6 µmol/kg</u> Dépression, épaissement 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, épaissement des tissus mammaires, mises bas prématurées comme ci-dessus.	Anomalies squelettiques reliées à la dose, observées aux extrémités de certains foetus 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 foetus 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		
				12	4,6		

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 7 Études de toxicité pour la reproduction et le développement (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		<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.</p> <p>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 7 Études de toxicité pour la reproduction et le développement (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		<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 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>
New Zealand	21 F	Jours 6 à 12		12	4,6		
White	20 F	Jours 13 à 18		12	4,6		
	20 F	Jours 6 à 28 de la gestation (Seg. II)		12	4,6		

Tableau 7 Études de toxicité pour la reproduction et le développement (suite)

Espèce et souche	Nombre d'animaux par groupe	Période d'administration	Voie d'administration				
				μmol/kg	mg/kg	Femelles	Portées
Lapin	10 F	Jours 6 à 18 de la	p.o.	0		Réduction du gain pondéral depuis le début du	Fréquence accrue des anomalies squelettiques
New Zealand	10 F	gestation (Seg. II)		0	4,6	traitement, compensée au jour 14 et diminution de	mineures : perturbation du développement des
White	20 F			12	4,6	la consommation alimentaire pendant le traitement	phalanges distales, centre supplémentaire
	19 F			12		dans les groupes traités. Augmentation pondérale	d'ossification entre les phalanges du milieu et distales
						en raison de l'hyperplasie des glandes mammaires,	dans un ou plus d'un doigt chez les fœtus des animaux
						en excès de l'augmentation gestationnelle normale	traités.
						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.	
Lapin	9 F	Jour 13	p.o.	12	4,6	Les signes cliniques observés et les effets sur le gain	Sans objet
New Zealand	9 F	Jours 13 à 18 de		12		pondéral, la consommation alimentaire et les	
White		la gestation				glandes mammaires étaient essentiellement les	
						mêmes que ceux observés dans les études	
						précédentes sur le lapin.	
Lapin	8 F	13 jours (jours 0 à	p.o.	0		Diminution de la consommation alimentaire et du	Sans objet
New Zealand	non	12)		1,2	0,46	poids corporel durant le traitement chez les animaux	
White	gravides			12	4,6	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 7 Études de toxicité pour la reproduction et le développement (suite)

Espèce et souche	Nombre d'animaux par groupe	Période d'administration	Voie d'administration	µmol/kg	mg/kg	Femelles	Portées
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	<p><u>Taux plasmatique de 1,2 µmol/kg</u> 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.</p> <p><u>12 µmol/kg Signes de toxicité chez la mère</u> Diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire pendant la 1^{re} partie du traitement.</p> <p><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.</p>	<p><u>12 µmol/kg (jour 29 de la gestation)</u> Légère augmentation des pertes fœtales par rapport au groupe témoin.</p> <p><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.</p>
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	<p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

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 7 Études de toxicité pour la reproduction et le développement (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	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 en 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><u>Effets sur les phalanges distales</u> 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	<p>L'ÉTUDE N'A PAS ÉTABLI DE DIFFÉRENCE ENTRE LES LAPINES ET LEURS PORTÉES.</p> <p><u>Taux de féلودipine 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 féلودipine :</p> <p>2 et 4 heures après la dose : Expansion marquée des lames de membres en raison d'un œdème mésenchymateux étendu. Élargissement des vaisseaux embryonnaires à paroi mince; la jonction entre le primordium cartilagineux des phalanges et le mésenchyme 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 mésenchymateux un peu moins prononcé des lames de membres. En plus des hémorragies, ampoules digitales occasionnelles causées par des vésicules de clivage entre le mésenchyme 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>	

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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **PLENDIL**[®]

Féلودipine en comprimés à libération prolongée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PLENDIL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PLENDIL**.

Dans quel but PLENDIL est-il utilisé?

- PLENDIL est utilisé pour traiter l'hypertension (la haute pression) chez les adultes. Il peut être utilisé conjointement avec d'autres médicaments contre l'hypertension, comme les diurétiques thiazidiques ou les bêta-bloquants

Comment PLENDIL agit-il?

PLENDIL appartient au groupe de médicaments appelés « bloqueurs des canaux calciques ». Il agit en relâchant et en dilatant les vaisseaux sanguins, ce qui améliore la circulation du sang, diminuant ainsi la pression sanguine.

Quels sont les ingrédients dans PLENDIL?

Ingrédient médicamenteux : Féلودipine

Ingrédients non médicamenteux : Silicate d'aluminium, cire de carnauba, peroxyde d'hydrogène, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge-brun (comprimés de 5 ou 10 mg), lactose anhydre, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, huile de ricin hydrogénée de polyoxyl 40, gallate de propyle, stéaryl fumarate de sodium et dioxyde de titane.

PLENDIL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas PLENDIL si :

- vous êtes allergique à la féلودipine ou à l'un des autres ingrédients de PLENDIL;
- vous êtes allergique à d'autres dihydropyridines (médicaments pour traiter l'hypertension et l'angine);
- vous êtes enceinte, avez l'intention de le devenir ou êtes apte à procréer. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez PLENDIL, vous devez en informer votre professionnel de la santé aussitôt que possible;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous avez 18 ans ou moins.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PLENDIL, pour réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer l'utilisation adéquate du médicament. Mentionnez tous vos problèmes de santé à votre professionnel de la santé, notamment si :

- vous souffrez d'une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- vous souffrez de problèmes au foie;
- vous souffrez de problèmes de gencives (p. ex., une gingivite ou une parodontite);
- vous éprouvez des problèmes à digérer certains sucres lactiques (p. ex., une intolérance au galactose ou une malabsorption du glucose-galactose). Les comprimés de PLENDIL contiennent du lactose (un sucre lactique). En cas de doute, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Autres mises en garde à connaître :

- **Conduite automobile et manœuvre de machines :** PLENDIL peut diminuer votre pression artérielle et affecter votre vision. Attendez de voir quelle sera votre réaction à PLENDIL avant de conduire un véhicule ou d'exécuter des tâches qui nécessitent une vigilance particulière.
- **Hypotension (pression artérielle basse) :** PLENDIL peut, à l'occasion, entraîner une diminution de la pression artérielle. Votre professionnel de la santé surveillera votre pression artérielle, surtout au début du traitement avec PLENDIL ou si vous avez plus de 65 ans.
- **Hygiène buccodentaire :** PLENDIL peut entraîner une légère sensibilité ou une enflure des gencives. Cet effet peut être évité par une bonne hygiène buccodentaire. 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 professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits utilisés dans la médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez **pas** PLENDIL si vous êtes déjà traité avec des médicaments connus sous le nom de « puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 ». Parmi ceux-ci, mentionnons :

- la clarithromycine et l'érythromycine, des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes;
- les azoles, des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., le kétoconazole et l'itraconazole).
- le ritonavir, un médicament utilisé pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La prise de PLENDIL avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut occasionner des interactions médicamenteuses graves. En cas de doute quant à la prise de l'un ou l'autre de ces médicaments, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les produits qui suivent pourraient également être associés à des interactions médicamenteuses avec PLENDIL :

- l'alcool, y compris les produits contenant de l'alcool;
- les antiarythmiques, des médicaments utilisés pour traiter ou prévenir l'irrégularité du rythme cardiaque (p. ex., la quinidine, la flécaïnide et la propafénone);
- d'autres antibactériens, des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., l'érythromycine et la **rifampicine**);
- les médicaments utilisés pour empêcher le corps de rejeter un organe transplanté, notamment un rein ou le foie (p. ex., la cyclosporine et le tacrolimus);
- la warfarine, un médicament utilisé pour empêcher la formation de caillots;
- les bêta-bloquants, des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (p. ex., le métoprolol);
- la digoxine, un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque et certains problèmes de rythme cardiaque;
- les benzodiazépines, des médicaments utilisés pour traiter l'anxiété, l'insomnie et les convulsions;
- la théophylline, un médicament utilisé pour soulager les symptômes de l'asthme;
- la cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les ulcères d'estomac et diminuer l'excès d'acidité gastrique;
- les anticonvulsivants, des médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les convulsions (p. ex., la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital);
- les antidépresseurs, des médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex., l'imipramine);
- la terfénadine, un médicament utilisé pour traiter les allergies;
- le millepertuis, une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression;
- le jus de pamplemousse.

Comment prendre PLENDIL :

- Prenez PLENDIL exactement tel qu'il vous a été prescrit par votre professionnel de la santé. En cas de doute, demandez des précisions à votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés PLENDIL entiers avec de l'eau. Il ne faut **pas** écraser ou croquer les comprimés.
- Évitez de prendre PLENDIL avec un repas riche en gras ou en sucres. Un petit déjeuner riche en gras et (ou) en sucres comprend du bacon, des saucisses, des pommes de terre rissolées et des céréales présucriées. PLENDIL peut être pris avec un repas faible en gras et en sucres (p. ex., deux rôties avec du fromage, des céréales avec du lait et un jus d'orange).
- Pour vous aider à ne pas oublier de dose, essayez de prendre PLENDIL à un moment où vous faites une activité quotidienne régulière, par exemple, au lever ou au déjeuner.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous avez l'intention de consommer de l'alcool (y compris du vin avec les repas) pendant que vous prenez PLENDIL; l'alcool pourrait causer plus d'étourdissements qu'à l'habitude et entraîner une baisse incommode de la tension artérielle.
- Ne mangez **pas** de pamplemousse ni ne buvez de jus de pamplemousse pendant que vous prenez PLENDIL.
- Il est important de prendre PLENDIL même si vous vous sentez bien. Votre organisme a besoin d'une quantité constante du médicament pour maîtriser la tension artérielle.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de PLENDIL qui vous convient en fonction de votre état de santé, de votre âge et de votre réaction à PLENDIL.

La dose habituelle est de 2,5 mg à 10 mg une fois par jour. Si votre professionnel de la santé vous a prescrit 2 comprimés par jour, il faut les prendre au même moment, à moins d'indication contraire. Ne modifiez pas la posologie du médicament et ne cessez pas de le prendre sans consulter d'abord votre professionnel de la santé.

Surdosage

Un surdosage de PLENDIL peut provoquer un ou plusieurs des symptômes suivants :

- sentiment de faiblesse,
- sensation d'étourdissement,
- sensation de vertige,
- pression artérielle très basse,
- rythme cardiaque lent.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PLENDIL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

Ne prenez jamais une double dose de PLENDIL pour compenser les doses oubliées. Si vous n'êtes pas certain, consultez votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PLENDIL?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PLENDIL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles de l'utilisation de PLENDIL, mentionnons :

- des symptômes ressemblant à ceux du rhume ou de la grippe;
- la constipation;
- la toux;
- des étourdissements;
- une sensation de fourmillements;

- une sensation de fatigue
- des bouffées vasomotrices ou une sensation de chaleur;
- des céphalées (maux de tête);
- une raideur articulaire;
- des crampes ou douleurs musculaires;
- des maux d'estomac, des nausées ou une indigestion.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Œdème périphérique (gonflement des membres) : enflure des jambes, des chevilles ou des pieds, sensation de lourdeur, aspect brillant ou tendu de la peau.		X	
COURANT			
Bradycardie ou tachycardie (pouls anormalement lent ou rapide)		X	
Problèmes gastrointestinaux : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, bouche sèche, gaz intestinaux, reflux gastrique, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles pâles ou jaunissement de la peau or du blanc de l'œil.		X	
Problèmes de gencives : gencives enflées, sensibles ou douloureuses, inconfort buccal, problèmes buccodentaires, saignement des gencives, mauvaise haleine, excroissance ou déchaussement des gencives.		X	
Hypotension (pression artérielle basse) : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère, vision floue, nausées, vomissements ou fatigue (peut se produire quand vous passez d'une position couchée ou assise à la position debout).		X	
Réactions cutanées : démangeaisons, sécheresse de la peau, rougeurs, éruptions, ampoules, boutons rouges, taches rouges, enflure, ou sensibilité accrue à la lumière du soleil.		X	
Troubles visuels	X		
PEU COURANT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, teint pâle, souffle court, ou sensation de faiblesse.		X	
Angio-œdème avec problèmes respiratoires (gonflement des tissus sous la peau et difficultés à respirer) : difficultés à respirer, gonflement du visage, des mains, des pieds, des parties génitales, de la langue ou de la gorge, diarrhée, nausées ou vomissements.			X

Problèmes cardiaques : douleurs thoraciques, oppression thoracique, souffle court, sudation, nausées, étourdissements, fatigue, palpitations, pouls irrégulier, sensation de tête légère ou évanouissements.		X	
RARE			
Réactions allergiques : difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de pression artérielle, nausées, vomissements, urticaire, éruption cutanée ou gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit :

- en visitant le site Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>), pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Entreposage

Conserver PLENDIL à la température ambiante (15 - 30 °C). Pour protéger vos comprimés PLENDIL, gardez-les dans leur emballage d'origine.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de PLENDIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également des renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en appelant le fabricant du produit, au 1-833-905-2937.

Le présent dépliant a été préparé par : Glenwood GmbH Pharmazeutische Erzeugnisse

Dernière révision : 2025-12-09