

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Felodipine EG Retard 5 mg comprimés à libération prolongée.
Felodipine EG Retard 10 mg comprimés à libération prolongée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Felodipine EG Retard 5 mg:
1 comprimé à libération prolongée contient 5 mg de fêlodipine.
Excipient(s) à effet notoire:
Chaque comprimé à libération prolongée contient 22,75 mg de lactose.

Felodipine EG Retard 10 mg:
1 comprimé à libération prolongée contient 10 mg de fêlodipine.
Excipient(s) à effet notoire:
Chaque comprimé à libération prolongée contient 20,38 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Felodipine EG Retard 5 mg: Comprimés à libération prolongée, pelliculés, biconvexes, ronds, rose clair, avec l'impression 5.

Felodipine EG Retard 10 mg: Comprimés à libération prolongée, pelliculés, biconvexes, ronds, rouge-brun, avec l'impression 10.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

Felodipine EG Retard 5 mg et Felodipine EG 10 mg doivent être généralement administrés comme suit:

La dose d'attaque recommandée est de 5 mg de fêlodipine une fois par jour.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 10 mg de fêlodipine une fois par jour, ou une autre substance antihypertensive peut être ajoutée. Les augmentations de la dose doivent avoir lieu avec un intervalle d'au minimum 2 semaines. La dose d'entretien normale est de 5 à 10 mg une fois par jour.

La dose journalière maximale est de 10 mg de fêlodipine.

La dose doit être adaptée aux besoins individuels du patient.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, la dose d'attaque recommandée doit être adaptée à la dose la plus faible disponible. Les augmentations ultérieures du dosage doivent se faire avec un soin extrême.

Insuffisance hépatique

Chez les patients qui présentent une réduction faible à moyenne des fonctions hépatiques, la dose d'attaque recommandée doit être réduite à la dose thérapeutique effective minimale de félodipine. La dose peut être augmentée uniquement après avoir évalué soigneusement les avantages et les risques (voir rubrique 5.2). La félodipine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques ne sont pas beaucoup affectées chez les patients atteints d'une réduction faible à moyenne des fonctions rénales. La prudence est de mise chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

L'expérience clinique relative à l'utilisation de félodipine chez la population pédiatrique hypertendue est limitée (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Les comprimés à libération prolongée doivent être pris le matin avec une quantité suffisante de liquide (p. ex. un verre d'eau, mais PAS de jus de pamplemousse !) (voir rubrique 4.5).

Les comprimés à libération prolongée doivent être avalés entiers, sans être mâchés ni écrasés.

Les comprimés peuvent être pris sur un estomac à jeun ou avec un repas léger, pauvre en graisses ou hydrates de carbone (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

La félodipine est contre-indiquée chez les patients présentant:

- une hypersensibilité à la substance active, à d'autres dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- un choc cardiogène,
- une sténose aortique ou mitrale grave,
- une cardiomyopathie hypertrophique obstructive,
- une angine de poitrine instable,
- un infarctus aigu du myocarde (dans les 4 à 8 semaines d'un infarctus du myocarde),
- une insuffisance cardiaque décompensée,
- une obstruction hémodynamiquement significative des valvules cardiaques,
- une obstruction dynamique du flux cardiaque,
- une réduction grave des fonctions hépatiques,
- une grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La félodipine doit être utilisée avec précaution par les patients atteints:

- de troubles de la conduction, d'une insuffisance cardiaque compensée, de tachycardie et de sténose de la valvule aortique ou mitrale.
- d'une réduction faible à moyenne des fonctions hépatiques, car la félodipine est excrétée par le foie et peut ainsi provoquer une augmentation de l'effet antihypertenseur. Il convient d'envisager une adaptation de la dose (voir aussi rubrique 4.2).
- d'une réduction grave des fonctions rénales (GFR < 30 ml/min).
- d'un bloc AV de deuxième ou troisième degré.

Si le traitement par fêlodipine est interrompu de manière abrupte, il peut se produire dans certains cas une crise d'hypertension.

La fêlodipine peut provoquer une hypotension grave (effet vasodilatateur) résultant dans une tachycardie provoquant une ischémie myocardique chez les patients sensibles; c'est pourquoi les patients prédisposés peuvent être atteints d'un infarctus du myocarde (voir rubrique 5.1).

Les dihydropyridines peuvent provoquer une hypotension aiguë. Dans certains cas, il existe un risque d'hypo-infusion accompagnée d'une tachycardie réflexe (angor paradoxal) (voir rubrique 5.1).

La fêlodipine est métabolisée par les enzymes CYP3A4. C'est pourquoi il convient d'éviter la combinaison avec des médicaments qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs potentiels du CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Pour cette même raison, il convient d'éviter la prise concomitante de jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La fêlodipine est un substrat du CYP3A4. Les médicaments qui induisent ou freinent le CYP3A4 auront une grande influence sur les concentrations de fêlodipine.

L'effet antihypertenseur de la fêlodipine peut être renforcé par d'autres antihypertenseurs et des antidépresseurs tricycliques.

Interactions provoquant une augmentation de la concentration plasmatique de la fêlodipine

La prise simultanée de fêlodipine et de médicaments qui inhibent l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 du foie (p. ex. la cimétidine, les antifongiques azolés [itraconazole, kétoconazole], les antibiotiques macrolides [érythromycine] ou les inhibiteurs de la protéase HIV [p. ex. ritonavir]) se traduit par une augmentation des taux plasmatiques de fêlodipine (voir rubrique 4.4). Le jus de pamplemousse provoque une augmentation du pic plasmatique et de la biodisponibilité, peut-être par une interaction avec les flavonoïdes dans le jus de fruits. C'est pourquoi il est interdit de boire du jus de pamplemousse en même temps que la prise de fêlodipine.

Interactions provoquant une diminution de la concentration plasmatique de la fêlodipine

Le traitement simultané avec des médicaments tels que la carbamazépine, la phénytoïne et les barbituriques (p. ex. phénobarbital) et la rifampicine abaisse les taux plasmatiques de la fêlodipine via induction enzymatique dans le foie (système cytochrome P₄₅₀). Un effet similaire est escompté avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*), efavirenz et névirapine. Il peut donc être nécessaire d'augmenter la dose de fêlodipine.

Interactions additionnelles

L'hydrochlorothiazide peut renforcer l'effet antihypertenseur de la fêlodipine.

La fêlodipine peut provoquer une augmentation de la C_{max} de la ciclosporine. En outre, la ciclosporine peut freiner le métabolisme de la fêlodipine, ce qui peut poser un risque potentiel d'intoxication par la fêlodipine.

Les taux sanguins de digoxine augmentent en cas d'administration concomitante de fêlodipine. Il convient donc de tenir compte d'une réduction de la dose de digoxine lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément.

La fêlodipine peut augmenter la concentration du tacrolimus. En cas d'administration concomitante, le taux sêrique de tacrolimus fera l'objet d'un suivi rêgulier et la dose de tacrolimus sera êventuellement ajustêe.

Le degrê êlevê de liaison de la fêlodipine aux protêines plasmatiques ne paraît pas affecter la fraction libre d'autres mêdicaments fortement liês, tels que la warfarine.

4.6 Fêconditê, grossesse et allaitement

Grossesse

La fêlodipine est contre-indiquêe pendant toute la grossesse, êtant donnê que des expêriences sur l'animal ont montrê des effets nocifs sur le fœtus (voir rubrique 5.3). Il convient d'exclure une grossesse avant d'instaurer un traitement par fêlodipine.

Allaitement

La fêlodipine est excrêtêe dans le lait maternel. Si la mêre qui allaite prend une dose thêrapeutique de fêlodipine, le nourrisson qui reçois uniquement du lait maternel n'absorbe qu'une trê faible dose de la substance active avec le lait maternel. On ne dispose pas de donnêes sur les risques pour le nourrisson. C'est pourquoi on interrompra l'allaitement pendant le traitement, à titre de prêcaution.

Fertilitê

Aucune donnêe sur la fêconditê chez les patients n'est disponible (voir aussi rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des vêhicules et à utiliser des machines

Un traitement par fêlodipine exige un contrôle mêdical rêgulier. La fêlodipine peut influencer les rêactions individuelles au point de rêduire êventuellement la capacitê de participer activement à la circulation ou de commander des machines ou de travailler sans les mesures de sêcuritê appropriêes, car des vertiges ou de la fatigue peuvent occasionnellement se produire. C'est principalement le cas au dêbut du traitement, ou en cas d'augmentation de la dose ou de modification de la mêdication, ainsi qu'aprês une prise simultanêe d'alcool.

4.8 Effets indêsirables

Comme les autres vasodilatateurs artêriels, la fêlodipine peut causer des rougeurs du visage, des cêphalêes, des palpitations, des vertiges et de la fatigue. La plupart de ces rêactions dêpendent de la dose et apparaissent en dêbut de traitement ou aprês une augmentation de la posologie. Si elles se produisent, ces manifestations sont d'habitude transitoires et diminuent lors de la poursuite du traitement.

Comme avec d'autres dihydropyridines, un œdême des chevilles dêpendant de la dose peut se produire chez les patients traitês par fêlodipine. Cet œdême est la consêquence de la vasodilatation prêcapillaire et n'a aucun lien avec une rêtention hydrique gênêralisêe. L'expêrience clinique a dêmontrê que 2% des patients ont interrompu le traitement par suite d'un gonflement des chevilles.

A l'instar d'autres antagonistes du calcium, une discrête intumescence des gencives a êtê rapportêe chez des patients qui souffrent de gingivite ou de parodontites prononcêes. Une hygiêne dentaire soigneuse permet d'êviter ou de faire rêgresser ce gonflement gingival.

Les effets indêsirables signalês ci-dessous ont êtê identifiês au cours d'essais cliniques et dans le cadre de la surveillance postêrieure à la mise sur le marchê.

Dans cette section, les frêquences des effets indêsirables sont dêfinies comme suit:

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare: ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système nerveux

Très fréquent: Céphalées (surtout au début du traitement, lorsque la dose est augmentée ou en cas d'administration de doses élevées. En général, ces effets diminuent en cas de traitement continu).

Peu fréquent: Vertiges, paresthésie, tremblements, agitation

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Très fréquent: Bourdonnement d'oreilles (surtout au début du traitement, lorsque la dose est augmentée ou en cas d'administration de doses élevées. En général, ces effets diminuent en cas de traitement continu).

Affections cardiaques

Fréquent: Angine de poitrine (surtout au début du traitement) ; augmentation de la fréquence, de la durée et de la gravité des crises d'angine de poitrine chez les patients souffrant déjà d'une angine de poitrine.

Peu fréquent: Palpitations, tachycardie

Très rare: Crise cardiaque

Affections vasculaires

Très fréquent: Rougeurs (surtout au début du traitement, lorsque la dose est augmentée ou en cas d'administration de doses élevées. En général, ces effets diminuent en cas de traitement continu).

Peu fréquent: Hypotension, syncope

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: Dyspnée

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: Plaintes gastro-intestinales (p. ex. nausées, douleur abdominale, vomissements, diarrhée, constipation), hyperplasie gingivale et gingivite.

Affections hépatobiliaires

Très rare: Troubles des fonctions hépatiques, augmentation des enzymes hépatiques (p. ex. concentration accrue des transaminases)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: réactions cutanées et d'hypersensibilité comme prurit, urticaire, exanthème et photosensibilisation

Rare: Vasculite leucocytoclastique

Très rare: Dermatite exfoliative

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent: Myalgie, arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: Pollakiurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare: Troubles de l'érection / dysfonction sexuelle

Très rare: Gynécomastie, ménorragie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent:	Œdème périphérique (le degré de gonflement de la cheville dépend de la dose).
Peu fréquent:	Fatigue, prise de poids, sueurs
Très rare:	Réactions d'hypersensibilité, p.ex. angio-œdème, fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou ou via le site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage peut provoquer une vasodilatation périphérique excessive avec une hypotension marquée et parfois une bradycardie.

Traitement

Charbon activé et lavage d'estomac si nécessaire.

Les mesures thérapeutiques doivent viser l'élimination de la substance active et la surveillance des fonctions vitales. En cas d'hypotension grave, un traitement symptomatique doit être instauré; le patient doit être placé avec les jambes relevées dans une position inclinée vers l'arrière. En cas d'apparition simultanée d'une bradycardie, de l'atropine (0,5 – 1,0 mg) doit être administrée par voie intraveineuse. Des liquides intraveineux additionnels (p. ex. glucose, sel ou dextran) doivent être administrés prudemment sous surveillance hémodynamique afin d'éviter une surcharge cardiaque. On peut administrer des sympathicomimétiques avec un effet principal sur le récepteur α_1 -adrénergique (comme la dobutamine, la dopamine, la norépinéphrine ou l'adrénaline), si les mesures susmentionnées sont insuffisantes. La dose dépend de l'efficacité obtenue.

La félodipine ne peut être dialysée que dans une mesure limitée (environ 9%).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique:

Bloqueurs de canaux calciques, dérivés de la dihydropyridine.

Code ATC: C08C A02

Mécanisme d'action

La félodipine est un antagoniste du calcium qui fait partie de la classe des dihydropyridines des bloqueurs des canaux calciques. Les antagonistes du calcium interfèrent avec les canaux calciques du type L (lents) dépendants de la tension dans les membranes plasmiques des cellules musculaires lisses et réduisent l'apport d'ions calciques. Cela produit une vasodilatation.

Effets pharmacodynamiques

La félodipine présente une sélectivité plus importante pour les muscles lisses vasculaires que pour les muscles du myocarde. La félodipine dilate de manière sélective les artérioles sans aucun effet sur les veines. Via la vasodilatation, la félodipine induit une baisse de la pression artérielle, liée à la dose, et par conséquent une baisse de la résistance vasculaire périphérique. Elle réduit aussi bien la pression artérielle systolique que diastolique. L'effet hémodynamique de la félodipine s'accompagne d'une tachycardie réflexe (médiée par barorécepteurs). A des doses thérapeutiques, la félodipine n'a pas

d'effet direct sur la contractilité cardiaque ou sur la conduction dans le cœur. La félodipine abaisse la résistance vasculaire rénale. Le taux de filtration glomérulaire reste inchangé.

La félodipine possède un faible effet natriurétique/diurétique et ne provoque pas de rétention de liquide.

La félodipine peut être utilisée comme une monothérapie, mais aussi en même temps que des bêtabloquants, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA.

Population pédiatrique

L'expérience clinique au sujet de l'utilisation de la félodipine chez la population pédiatrique hypertendue est limitée. Lors d'une étude randomisée en double aveugle de 3 semaines impliquant des groupes parallèles d'enfants de 6 à 16 ans souffrant d'hypertension primaire, les effets antihypertenseurs de 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) et 10 mg (n=31) de félodipine une fois par jour ont été comparés avec le placebo (n=35). L'étude n'a pas réussi à démontrer l'efficacité des effets antihypertenseurs de la félodipine chez les enfants de 6 à 16 ans.

Les effets à long terme de la félodipine sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme du traitement antihypertenseur appliqué pendant l'enfance en vue de réduire la morbidité et la mortalité en tant qu'adulte n'a pas non plus été démontrée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale, la félodipine est complètement absorbée. Avec la forme à libération prolongée, les pics plasmatiques sont atteints après 3 – 5 heures et résultent dans des concentrations plasmatiques régulières de félodipine dans la quantité thérapeutique pour 24 heures. Des taux plasmatiques constants sont atteints environ trois jours après l'instauration du traitement. En raison d'un effet considérable de "premier passage", seuls environ 15% de la dose administrée sont disponibles systémiquement.

Distribution

La félodipine est liée à plus de 99% aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est d'environ 10 l/kg en état d'équilibre, ce qui fait que la félodipine est largement distribuée dans les tissus. Il ne se produit pas d'accumulation importante pendant un traitement de longue durée.

Biotransformation

La félodipine est métabolisée dans une mesure importante dans le foie par le CYP3A4. Tous les métabolites identifiés sont inactifs.

Élimination

Il n'est pas détecté de substance de départ non modifiée dans l'urine. La demi-vie moyenne de la félodipine dans la phase terminale est de 25 heures. Les métabolites hydrophiles inactifs formés par biotransformation dans le foie sont éliminés principalement via les reins (jusqu'à environ 70%); la fraction restante est excrétée via les fèces. La principale clairance plasmatique est de 1100 ml/l et dépend de la circulation sanguine dans le foie.

Lors d'une étude en matière de la pharmacocinétique à dose unique (5 mg de félodipine à libération prolongée) impliquant un nombre limité d'enfants âgés de 6 à 16 ans (n=12), aucune relation apparente entre l'âge et l'ASC, le C_{max} ou le temps de demi-vie de félodipine n'a été démontrée.

Personnes âgées

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été mesurées chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Des concentrations plasmatiques plus élevées (jusqu'à 100%) ont été mesurées chez les patients avec des fonctions hépatiques réduites.

Insuffisance rénale

Une réduction des fonctions rénales n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la félodipine, bien qu'il se produise une accumulation de métabolites inactifs en cas de décompensation rénale.

Influence des aliments

La teneur, mais pas le degré d'absorption est affectée par l'absorption concomitante d'aliments riches en graisse. La C_{max} était 2 à 2,5 fois supérieure après la prise d'un repas très riche en graisse par rapport à un repas frugal.

5.3

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors d'études sur l'animal, des effets néfastes ont été constatés sur la reproduction. Les effets sur le rat (allongement de la durée de grossesse et difficultés d'accouchement) et le lapin (développement réduit des doigts et des orteils, sans doute dû à une réduction de la circulation sanguine dans le placenta) n'ont pas fourni d'indications d'un effet tératogène direct, mais indiquent des effets secondaires de l'effet pharmacodynamique. Chez le singe, on a observé des anomalies des doigts et des orteils. On ignore la signification de ces observations pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

lactose monohydraté
cellulose microcristalline
hypromellose
povidone
gallate de propyle
silice colloïdale anhydre
stéarate de magnésium.

Pelliculage:

hypromellose
oxyde de fer rouge (E172)
oxyde de fer jaune (E172)
dioxyde de titane (E171)
talc
propylèneglycol

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette PVC/PE/PVDC aluminium.

Conditionnements: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 250, 500 et 1000 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade du Heysel b22
1020 BRUXELLES

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Felodipine EG Retard 5 mg comprimés à libération prolongée: BE238061

Felodipine EG Retard 10 mg comprimés à libération prolongée: BE238077

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

01.07.2002 / 09/02/2009

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 09/2019.

Date de mise à jour du texte: 07/2019.