ANSM - Mis à jour le : 05/08/2020

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FELODIPINE SANDOZ L.P. 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Félodipine..... 5 mg

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 46 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle,
- Angor stable.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

La dose doit être ajustée individuellement. La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour. En fonction de la réponse du patient, la posologie peut, le cas échéant, être diminuée à 2,5 mg ou augmentée à 10 mg par jour. Si nécessaire un autre médicament antihypertenseur peut être ajouté. La dose d'entretien usuelle est de 5 mg une fois par jour.

Angor

La dose doit être ajustée individuellement. Le traitement doit être initié à 5 mg une fois par jour et, si nécessaire, augmenté à 10 mg une fois par jour.

Population âgée

Un traitement initial avec la plus faible dose disponible doit être envisagé.

Atteinte de la fonction rénale

Une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Atteinte de la fonction hépatique

Les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique peuvent présenter une augmentation des concentrations plasmatiques de félodipine et peuvent répondre à des doses

plus faibles (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d’administration

Les comprimés doivent être pris le matin avec de l’eau. Afin de maintenir les propriétés de la libération prolongée, les comprimés ne doivent pas être divisés, croqués ou mâchés. Les comprimés peuvent être administrés en dehors des repas ou après un repas léger pauvre en graisse et en sucre.

4.3. Contre-indications

- Grossesse,
- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Insuffisance cardiaque décompensée,
- Infarctus du myocarde aigu,
- Angor instable,
- Sténose valvulaire cardiaque hémodynamiquement significative,
- Obstruction des voies d’éjection cardiaque.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L’efficacité et la sécurité d’emploi de la félodipine dans le traitement des urgences hypertensives n’ont pas été étudiées.

La félodipine peut entraîner une hypotension significative suivie d'une tachycardie. Cela peut conduire à une ischémie myocardique chez les patients prédisposés.

La félodipine est éliminée par le foie. Par conséquent, des concentrations thérapeutiques et une réponse plus importantes peuvent être attendues chez les patients avec une altération de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

L’administration concomitante de médicaments qui induisent ou inhibent fortement les enzymes du CYP3A4 résulte respectivement en la forte diminution ou augmentation des concentrations plasmatiques de félodipine. Par conséquent, de telles associations doivent donc être évitées (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient du lactose. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

Une légère hypertrophie gingivale a été observée chez des patients atteints d'une gingivite/parodontite prononcée. L’hypertrophie peut être évitée ou disparaître avec une hygiène dentaire soignée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La félodipine est métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). L'administration concomitante de substances qui interfèrent avec le système enzymatique CYP3A4 peut affecter les concentrations plasmatiques de félodipine.

Interactions enzymatiques

Les substances inhibitrices enzymatiques et inductrices enzymatiques de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent exercer une influence sur la concentration plasmatique de félodipine.

Interactions entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de félodipine

Il a été montré que les inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de félodipine. La Cmax et l'ASC de la félodipine ont augmenté respectivement de 8 fois et de 6 fois lorsque la félodipine a été co-administrée avec de l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4. Lorsque la félodipine et l'érythromycine ont été co-administrées, la Cmax et l'ASC de la félodipine ont augmenté d'environ 2,5 fois. La cimétidine a augmenté la Cmax et l'ASC de la félodipine d'environ 55 %. L'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.

En cas d'événements indésirables cliniquement significatifs résultant de l'augmentation de l'exposition à la félodipine lors d'une association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, une adaptation posologique de la félodipine et/ou l'arrêt du traitement par l'inhibiteur du CYP3A4 doit être envisagé.

Exemples :

- Cimétidine,
- Erythromycine,
- Itraconazole,
- Kétoconazole,
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir),
- Certains flavonoïdes présents dans le jus de pamplemousse.

Les comprimés de félodipine ne doivent pas être pris simultanément avec du jus de pamplemousse.

Interactions entraînant une diminution de la concentration plasmatique de félodipine

Il a été montré que les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4 entraînent une diminution des concentrations plasmatiques de félodipine. Lorsque la félodipine a été co-administrée avec de la carbamazépine, de la phénytoïne ou du phénobarbital, la Cmax et l'ASC de la félodipine ont été respectivement diminuées de 82 % et de 96 %. L'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.

En cas de manque d'efficacité due à la diminution de l'exposition à la félodipine lors d'une association avec des inducteurs puissants du CYP3A4, une adaptation posologique de la félodipine et/ou l'arrêt de l'inducteur du CYP3A4 doivent être envisagés.

Exemples :

- Phénytoïne,

- Carbamazépine,
- Rifampicine,
- Barbituriques,
- Efavirenz,
- Névirapine,
- Hypericum perforatum (millepertuis).

Autres interactions

Tacrolimus : la félodipine peut augmenter la concentration de tacrolimus. Lorsqu'ils sont utilisés ensemble, la concentration sérique du tacrolimus doit être surveillée et une adaptation de la posologie du tacrolimus peut s'avérer nécessaire.

Ciclosporine : la félodipine n'affecte pas les concentrations plasmatiques de la ciclosporine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La félodipine ne doit pas être donnée pendant la grossesse. Dans les études non-cliniques de toxicité sur la reproduction, des effets sur le développement fœtal, considérés comme étant dus à l'action pharmacologique de la félodipine, ont été observés.

Allaitement

La félodipine a été détectée dans le lait maternel et, en raison de l'insuffisance des données relatives aux effets potentiels sur le nourrisson, ce traitement n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de la félodipine sur la fertilité des patients. Dans une étude non-clinique de reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3), des effets sur le développement fœtal, mais aucun effet sur la fertilité, ont été observés aux doses proches des doses thérapeutiques.

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

La félodipine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par la félodipine souffrent de céphalées, de nausées, de sensations vertigineuses ou de fatigue, leur capacité de réaction pourrait être altérée. Il est donc recommandé d'être prudent, particulièrement au début du traitement.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La félodipine peut provoquer des bouffées congestives, des céphalées, des palpitations, des sensations vertigineuses et de la fatigue. La plupart de ces effets indésirables sont dose-

dépendants et apparaissent au début du traitement ou après une augmentation de la dose. Lorsque de tels effets indésirables se produisent, ils sont généralement transitoires et diminuent avec le temps.

Un gonflement dose-dépendant des chevilles peut apparaître chez les patients traités par félodipine. Celui-ci résulte d'une vasodilatation pré-capillaire et n'est pas lié à une rétention hydrique généralisée.

Une hypertrophie gingivale légère a été observée chez les patients atteints d'une gingivite/parodontite prononcée. L'hypertrophie peut être évitée ou disparaître avec une hygiène dentaire soignée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été identifiés au cours des essais cliniques et par la surveillance post-commercialisation.

Les définitions suivantes des fréquences sont utilisées :

- Très fréquent ? 1/10
- Fréquent ? 1/100 à 1/10
- Peu fréquent ? 1/1 000 à 1/100
- Rare ? 1/10 000 à 1/1 000
- Très rare 1/10 000

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensations vertigineuses, paresthésie
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées congestives (flushs)
	Peu fréquent	Hypotension
	Rare	Syncope
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées, douleurs abdominales
	Rare	Vomissements
	Très rare	Hyperplasie gingivale, gingivite
Affections hépatobiliaires	Très rare	Augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash, prurit
	Rare	Urticaire
	Très rare	Réactions de photosensibilité, vascularite leucocytoclastique
Affections musculosquelettiques et systémiques	Rare	Arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Pollakiurie

Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Impuissance/dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème périphérique
	Peu fréquent	Fatigue
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité, par exemple 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive avec une hypotension marquée et quelquefois une bradycardie.

Conduite à tenir

Si cela se justifie : charbon activé, lavage gastrique si réalisé dans l'heure suivant l'ingestion.

Si une hypotension sévère apparaît, un traitement symptomatique doit être institué. Le patient doit être placé en décubitus avec les jambes surélevées. En cas de bradycardie d'accompagnement, de l'atropine 0,5-1 mg doit être administrée par voie intraveineuse. Si cela n'est pas suffisant, le volume plasmatique doit être augmenté par perfusion, par exemple de glucose, de solution saline ou de dextran. Des médicaments sympathomimétiques avec un effet prédominant sur les récepteurs adrénergiques ?1 peuvent être administrés si les mesures mentionnées ci-dessus sont insuffisantes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur calcique, dérivés de la dihydropyridine, code ATC : C08CA02.

Mécanisme d’action

La félodipine est un antagoniste calcique sélectif vasculaire, qui abaisse la pression artérielle en diminuant la résistance vasculaire systémique. Du fait de son fort degré de sélectivité pour les muscles lisses des artérioles, la félodipine administrée aux doses thérapeutiques n’a pas d'effet direct sur la contractilité ou la conduction cardiaque. Comme elle n'exerce aucun effet sur le muscle lisse veineux ou le contrôle vasomoteur adrénergique, la félodipine n'est pas associée à une hypotension orthostatique.

La félodipine possède un léger effet natriurétique/diurétique et ne s'accompagne pas d'une rétention hydrique.

Effets pharmacodynamiques

La félodipine est efficace à tous les stades de l'hypertension artérielle. Elle peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs, comme par exemple, les ß-bloquants, les diurétiques ou les IEC, afin d'obtenir une majoration de l'effet antihypertenseur. La félodipine réduit à la fois la pression artérielle systolique et diastolique et peut être utilisée dans l'hypertension artérielle systolique isolée.

La félodipine a des effets antiangineux et anti-ischémiques grâce à l'amélioration de la balance apport/besoin en oxygène du myocarde. La résistance vasculaire coronarienne est diminuée et le flux sanguin coronarien ainsi que l'apport en oxygène du myocarde sont augmentés par la félodipine en raison de la dilatation des artères épicardiques et des artérioles. La réduction de la pression artérielle systémique provoquée par la félodipine entraîne une diminution de la post-charge ventriculaire gauche et de la demande en oxygène du myocarde.

La félodipine améliore la tolérance à l'effort et réduit les crises angineuses chez les patients souffrant d'angor stable induit par l'effort. La félodipine peut être utilisée en monothérapie ou en association aux ?-bloquants chez les patients présentant un angor stable.

Effets hémodynamiques

Le principal effet hémodynamique de la félodipine est une réduction de la résistance vasculaire périphérique totale, qui entraîne une diminution de la pression artérielle. Ces effets sont dose-dépendants. En règle générale, une réduction de la pression artérielle est observée deux heures après la première dose orale et se maintient pendant au moins 24 heures et le rapport valeur minimale/valeur maximale est habituellement bien supérieur à 50 %.

Les concentrations plasmatiques de félodipine sont positivement corrélées à la diminution de la résistance périphérique totale et de la pression artérielle.

Effets cardiaques

La félodipine administrée à des doses thérapeutiques n'a d'effet ni sur la contractilité cardiaque, ni sur la conduction auriculo-ventriculaire, ni sur la période réfractaire.

Un traitement antihypertenseur par félodipine est associé à une régression significative d'une hypertrophie ventriculaire gauche pré-existante.

Effets rénaux

La félodipine a un effet natriurétique et diurétique par la réduction de la réabsorption tubulaire du sodium filtré. La félodipine n'affecte pas l'excrétion journalière de potassium. La résistance vasculaire rénale est diminuée par la félodipine. La félodipine n'influence pas l'excrétion urinaire de l'albumine.

Chez les patients transplantés rénaux traités par la ciclosporine, la félodipine diminue la pression artérielle et améliore à la fois le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. La félodipine peut également améliorer la fonction précoce du greffon rénal.

Efficacité et sécurité clinique

Dans l'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment), l'effet sur les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde aigu, accident vasculaire cérébral et décès d'origine cardiovasculaire) a été évalué en relation avec un objectif de pression artérielle diastolique cible ? 90 mmHg, ? 85 mmHg et ? 80 mmHg et la pression artérielle obtenue, avec la félodipine comme traitement de base.

Un total de 18 790 patients hypertendus (PAD 100-115 mmHg), âgés de 50 à 80 ans, ont été suivis en moyenne pendant 3,8 ans (3,3-4,9 ans). La félodipine a été administrée en monothérapie ou en association avec un bêtabloquant et/ou un IEC et/ou un diurétique. L'étude a montré des bénéfices en termes de diminution de la PAS et de la PAD de respectivement 139 et 83 mmHg.

Selon l'étude STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), réalisée chez 6 614 patients âgés de 70 à 84 ans, les antagonistes calciques de la famille des dihydropyridines (félodipine et isradipine) ont montré le même effet préventif sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire que les autres classes de médicaments antihypertenseurs fréquemment utilisées – IEC, bêtabloquants et diurétiques.

Population pédiatrique

L'expérience dans les essais cliniques quant à l'utilisation de la félodipine chez les patients pédiatriques hypertendus est limitée. Dans une étude randomisée, en double aveugle, menée pendant 3 semaines, en groupes parallèles chez des enfants âgés de 6 à 16 ans présentant une hypertension artérielle essentielle, les effets antihypertenseurs de la félodipine aux doses de 2,5 mg (n = 33), 5 mg (n = 33) et 10 mg (n = 31) une fois par jour a été comparé à un placebo (n = 35). L'étude n'a pas permis de démontrer l'efficacité de la félodipine pour abaisser la pression artérielle chez les enfants âgés de 6 à 16 ans (voir rubrique 4.2).

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 en thérapie chez les enfants, dans le but de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire à l'âge adulte, n'a pas non plus été établie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La félodipine est administrée sous forme de comprimés à libération prolongée, à partir desquels elle est complètement absorbée dans le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité systémique de la félodipine est de l'ordre de 15 % et est indépendante de la dose dans l'intervalle des doses thérapeutiques. Les comprimés à libération prolongée entraînent une phase d'absorption prolongée de la félodipine. Cela se traduit par des concentrations plasmatiques de félodipine qui se maintiennent dans l'intervalle des concentrations thérapeutiques pendant 24 heures. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 3 à 5 heures (tmax) avec l'administration de la forme à libération prolongée. La vitesse d'absorption de la félodipine, mais pas son ampleur, est augmentée lorsque la félodipine est administrée au cours d'un repas riche en graisse.

Distribution

La liaison de la félodipine aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %. Elle est liée de manière prédominante à la fraction albumine. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 10 l/kg.

Biotransformation

La félodipine est fortement métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et tous les métabolites identifiés sont inactifs. La félodipine est un médicament à clairance élevée, avec une clairance sanguine moyenne de 1 200 ml/min. Il n'y a aucune accumulation significative au cours d’un traitement à long terme.

Les patients âgés et les patients présentant une fonction hépatique diminuée ont en moyenne des concentrations plasmatiques de félodipine plus élevées que les patients plus jeunes. La pharmacocinétique de la félodipine n'est pas modifiée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, y compris chez ceux traités par hémodialyse.

Élimination

La demi-vie d'élimination de la félodipine est d'environ 25 heures et l'état d'équilibre est atteint après 5 jours. Il n'y a aucun risque d'accumulation au cours du traitement à long terme. Environ 70 % de la dose administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines ; la fraction restante est éliminée dans les fèces. Moins de 0,5 % de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations plasmatiques sont directement proportionnelles à la dose dans l'intervalle des doses thérapeutiques de 2,5-10 mg.

Population pédiatrique

Dans une étude pharmacocinétique à dose unique (félodipine à libération prolongée 5 mg) réalisée avec un nombre limité d'enfants âgés de 6 à 16 ans (n = 12), il n'y a pas eu de corrélation apparente entre l'âge et l'ASC, la Cmax ou la demi-vie de la félodipine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude sur la fertilité et sur la capacité générale de reproduction chez des rats traités par félodipine, un allongement de la grossesse se traduisant par un travail difficile/une augmentation des décès fœtaux et des décès postnataux précoces a été observé dans les groupes traités à des doses intermédiaire et forte. Ces effets ont été attribués à l'effet inhibiteur de la félodipine à forte dose sur la contractilité utérine. Aucune perturbation de la fertilité n'a été observée lors de l'administration à des rats de doses situées dans l'intervalle thérapeutique.

Les études de reproduction chez les lapins ont montré une hypertrophie dose-dépendante et réversible des glandes mammaires chez les animaux parents et des anomalies digitales dose-dépendantes chez les fœtus. Les anomalies chez les fœtus ont été provoquées lors de l'administration de félodipine au début du développement fœtal (avant le 15ème jour de la gestation). Dans une étude de reproduction chez les singes, une position anormale de la (des) phalange(s) distale(s) a été notée.

Il n'y a eu aucune autre observation préclinique considérée comme préoccupante et les effets observés sur la reproduction sont considérés comme liés à l'action pharmacologique de la félodipine, en cas d'administration à des animaux normotendus. La pertinence de ces observations pour les patients traités par la félodipine n'est pas connue. Toutefois, aucun cas clinique de modifications des phalanges chez le fœtus/nouveau-né exposé à la félodipine *in utero* n'a été rapporté, d'après les informations extraites des bases de données internes de tolérance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : hypromellose, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY blanc OY-L-28900 (lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 4000), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 50, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ
49, AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 378 484 1 1 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 378 597 0 7 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 378 485 8 9 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 378 598 7 5 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 378 486 4 0 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.