

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **ADALAT<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> PLUS**

Comprimés de nifédipine à libération progressive, norme de Bayer  
20 mg, 30 mg et 60 mg de nifédipine

Comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée USP  
comprimés à enrobage gastro-résistant à 81 mg d'acide acétylsalicylique

Antihypertenseur et antiagrégant plaquettaire

Bayer Inc.  
77 Belfield Road  
Toronto (Ontario)  
M9W 1G6  
Canada  
<http://www.bayer.ca>

Date de révision :  
13 août 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 156880

© 2012, Bayer Inc.

® ADALAT, Bayer, la croix Bayer et ASPIRIN sont des marques déposées de Bayer AG utilisées sous licence par Bayer Inc. XL est une marque déposée de Bayer Inc. propre à la nifédipine à prise quotidienne unique. Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE .....	18
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
RANGEMENT ET STABILITÉ .....	25
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	25
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>27</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	27
ESSAIS CLINIQUES .....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	32
TOXICOLOGIE .....	36
RÉFÉRENCES .....	40
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>42</b>
AU SUJET DE CE MÉDICAMENT.....	42
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	43
INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT .....	43
UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT .....	44
EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE .....	45
EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.....	45
CONSERVATION DU MÉDICAMENT.....	46
DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS .....	46
POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS .....	46

# PrADALAT® XL® PLUS

Comprimés de nifédipine à libération progressive, norme de Bayer

Comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée USP

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Résumé des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
<b>ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive, norme de Bayer)</b>		
orale	comprimés à libération progressive 20, 30 et 60 mg	Acétate de cellulose, chlorure de sodium, dioxyde de titane, gomme-laque pharmaceutique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de polyéthylène, oxyde magnétique de fer synthétique, polyéthylèneglycol 3350, propylèneglycol et stéarate de magnésium
<b>ASPIRIN à 81 mg (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée USP)</b>		
orale	comprimés à libération prolongée et à enrobage gastro-résistant 81 mg	Lactose, amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé, bleu FD&C n° 1, bleu FD&C n° 2, cellulose en poudre, cellulose microcristalline, cire de carnauba, copolymère d'acide méthacrylique, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gomme-laque, hypromellose, laurylsulfate de sodium, polysorbate 80, propylèneglycol et triacétine.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ADALAT XL PLUS (comprimés de nifédipine à libération progressive et comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée) est indiqué quand le traitement tant par ADALAT XL que par ASPIRIN à 81 mg convient. Pour de plus amples renseignements sur les indications approuvées, prière de consulter les monographies de produit d'ADALAT XL et d'ASPIRIN (1, 2).

ADALAT XL PLUS n'est pas indiqué pour le traitement initial. Il faut procéder au réglage de la posologie d'ADALAT XL avant de passer à ADALAT XL PLUS. ADALAT XL PLUS pourrait être plus pratique pour la prise en charge des patients si la dose et la fréquence des prises correspondent à celles déterminées par ce réglage.

Si une modification de la posologie est nécessaire pendant le traitement d'entretien, il est préférable d'utiliser chacun des médicaments séparément.

## CONTRE-INDICATIONS

- ADALAT XL PLUS (comprimés de nifédipine à libération progressive et comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée) ne convient pas en présence d'une hypersensibilité à la nifédipine, à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des ingrédients des médicaments ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- ADALAT XL PLUS est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez les femmes susceptibles de concevoir. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation ont été signalés chez les animaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières**).
- ADALAT XL PLUS est contre-indiqué chez les enfants.
- ADALAT XL PLUS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypotension grave ou un collapsus cardiovasculaire.
- ADALAT XL PLUS ne doit pas être associé à la rifampicine, car celle-ci peut, en raison de l'induction enzymatique, produire une insuffisance des concentrations plasmatiques de nifédipine.
- ADALAT XL PLUS est contre-indiqué chez les patients qui prennent des doses hebdomadaires de méthotrexate de 15 mg ou plus.
- ADALAT XL PLUS est contre-indiqué en présence d'antécédents d'asthme provoqué par la prise de salicylates ou de substances ayant une action semblable, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- ADALAT XL PLUS ne doit pas être prescrit en présence de diathèse hémorragique.
- ADALAT XL PLUS ne doit pas être prescrit en présence d'ulcère gastro-duodéal en poussée évolutive.
- ADALAT XL PLUS ne doit pas être prescrit aux patients qui portent une poche de Kock (iléostomie après une proctocolectomie).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Sérieuses mises en garde et précautions

- Intensification de l'angine de poitrine et/ou infarctus du myocarde chez les patients qui présentent une coronaropathie occlusive grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Intensification de l'angine de poitrine et/ou infarctus du myocarde**).
- Hypotension grave et baisse du débit cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Insuffisance cardiaque**).

### Généralités

L'AAS (acide acétylsalicylique) est une des causes les plus fréquentes d'empoisonnement accidentel chez les enfants en bas âge. Garder ADALAT XL PLUS (comprimés de nifédipine à libération progressive et comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée) hors de la portée des enfants.

L'ibuprofène peut entraver les effets antiplaquettaires de l'AAS à faible dose. La prise quotidienne prolongée d'ibuprofène peut réduire l'efficacité de l'AAS pris pour la prévention de l'AVC et n'est donc pas recommandée pendant le traitement par ADALAT XL PLUS. Les professionnels de la santé doivent conseiller les patients sur la prise concomitante convenable d'ibuprofène et d'ADALAT XL PLUS si elle est nécessaire de temps en temps (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament**).

ADALAT XL PLUS doit être administré avec prudence dans les cas suivants :

- hypersensibilité aux anti-inflammatoires, aux antirhumatismaux ou à d'autres allergènes
- altération de la fonction rénale ou hépatique
- antécédents d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales chroniques ou récurrentes
- antécédents de tendances hémorragiques, d'anémie grave et/ou d'hypothrombinémie.

### Appareil cardiovasculaire

#### *Hypotension excessive chez les angineux*

Comme ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive) abaisse la résistance vasculaire périphérique et la tension artérielle, ADALAT XL PLUS doit être administré avec prudence aux angineux chez qui une hypotension est susceptible de survenir ainsi qu'à ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale. Des patients ont parfois présenté une hypotension excessive et mal tolérée. Des cas de syncope ont été signalés (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Ces réactions se sont habituellement produites au cours de l'ajustement initial de la posologie ou au moment de l'augmentation subséquente de la dose, et les patients qui prennent également un bêta-bloquant peuvent y être plus exposés. Si une hypotension excessive survient, il faut diminuer la dose ou cesser d'administrer le médicament (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Une hypotension grave, une augmentation des besoins liquidiens ou les deux ont été signalées chez les patients prenant la nifédipine en association à un bêta-bloquant et ayant subi un pontage aorto-coronarien pour lequel ils avaient reçu une forte dose de fentanyl au moment de l'anesthésie. L'interaction avec une forte dose de fentanyl semble être attribuable à l'association de la nifédipine et d'un bêta-bloquant, mais on ne peut écarter la possibilité qu'elle survienne avec la nifédipine seule, lorsque de faibles doses de fentanyl sont utilisées pour d'autres interventions chirurgicales ou encore avec d'autres analgésiques narcotiques. Le médecin doit être au courant des problèmes possibles lorsqu'une intervention chirurgicale comportant une dose élevée de fentanyl est envisagée chez les patients traités par la nifédipine. Ainsi, si l'état du patient le permet, un délai suffisant (au moins 36 heures) doit être prévu pour permettre l'élimination de la nifédipine de l'organisme avant l'intervention.

### ***Intensification de l'angine de poitrine et/ou infarctus du myocarde***

Dans de rares cas, une augmentation bien établie de la fréquence, de la durée ou de l'intensité de l'angine de poitrine ou un infarctus aigu du myocarde sont survenus au moment de la mise en route du traitement par la nifédipine ou de l'augmentation de la dose, en particulier chez des patients présentant une coronaropathie occlusive grave. Le mécanisme de cet effet est inconnu.

Comme aucune étude n'a été menée sur l'administration d'ADALAT XL dans les cas d'infarctus aigu du myocarde, on ne peut écarter la possibilité qu'ADALAT XL ait des effets semblables à ceux de la nifédipine à libération immédiate. La nifédipine à libération immédiate est contre-indiquée dans les cas d'infarctus aigu du myocarde.

### ***Retrait du bêta-bloquant***

À l'arrêt du traitement par un bêta-bloquant, il peut survenir chez les angineux un syndrome de retrait qui se manifeste par une intensification de l'angine de poitrine, probablement liée à une sensibilité accrue aux catécholamines. L'instauration du traitement par ADALAT XL n'empêche pas l'apparition de ce syndrome et il se pourrait qu'elle l'exacerbe en provoquant une libération réflexe de catécholamines. Quelques cas d'intensification de l'angine de poitrine ont été signalés après le retrait du bêta-bloquant et l'instauration du traitement par la nifédipine. Il est important, lorsque cela est possible, de réduire progressivement la dose du bêta-bloquant au lieu d'en cesser soudainement l'administration avant de commencer le traitement par ADALAT XL.

### ***Insuffisance cardiaque***

Quelques cas isolés d'hypotension grave et de baisse du débit cardiaque ont été signalés à la suite de l'administration de nifédipine à des patients atteints d'insuffisance cardiaque grave. ADALAT XL doit donc être administré avec prudence dans les cas d'insuffisance cardiaque grave. Il est rarement arrivé que des patients prenant habituellement un bêta-bloquant présentent une insuffisance cardiaque après la mise en route du traitement par la nifédipine.

Chez les patients qui présentent une sténose aortique grave, la nifédipine ne produit pas son effet habituel de réduction de la postcharge, et il se peut que son action inotrope négative, si elle n'est pas contrecarrée, entraîne une insuffisance cardiaque s'il survient une hausse de la pression télédiastolique. Il faut donc administrer ADALAT XL avec prudence à ces patients.

### ***Œdème périphérique***

Un œdème périphérique bénin ou modéré, typiquement associé à une vasodilatation artérielle et non causé par un dysfonctionnement ventriculaire gauche, a été signalé chez des patients traités par ADALAT XL (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES : ADALAT XL**). Cet œdème touche principalement les membres inférieurs et il peut répondre au traitement par un diurétique. Chez les angineux ou les hypertendus présentant aussi une insuffisance cardiaque congestive, il faut prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche croissant.

### **Appareil digestif**

#### ***Rétrécissement gastro-intestinal préexistant***

Puisque le système de libération d'ADALAT XL contient un matériau non déformable, il faut administrer ADALAT XL avec prudence aux patients qui présentent un rétrécissement gastro-intestinal (pathologique ou iatrogène) grave. Dans quelques rares cas, des symptômes d'obstruction ont été associés à la prise de comprimés ADALAT XL chez des patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal. Des cas isolés de symptômes d'obstruction ont été observés chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents connus de troubles gastro-intestinaux. Des bézoards exigeant une intervention chirurgicale peuvent survenir dans de très rares cas.

Quand du baryum est employé comme produit de contraste pour la radiographie, ADALAT XL peut entraîner l'obtention de résultats faussement positifs (p. ex. défaut de remplissage pris à tort pour un polype).

### **Hypersensibilité**

L'acide acétylsalicylique peut précipiter un bronchospasme et provoquer des crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont la présence d'asthme bronchique, du rhume des foins, de polypes nasaux ou d'une maladie respiratoire chronique. De telles réactions sont aussi possibles chez les patients qui présentent des réactions allergiques (p. ex. réactions cutanées, démangeaisons, urticaire) à d'autres substances.

### **Sang**

En raison de son effet sur l'agrégation plaquettaire, l'acide acétylsalicylique peut être associé à un risque accru d'hémorragie. La prudence s'impose quand on prescrit en même temps un salicylate et un anticoagulant, car les salicylates peuvent réduire la concentration plasmatique de prothrombine.

### **Considérations péri-opératoires**

Comme il exerce un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire, l'acide acétylsalicylique peut entraîner un accroissement de la tendance hémorragique pendant et après une chirurgie (y compris une petite chirurgie, p. ex. extraction dentaire).

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### ***Fécondité masculine***

Dans certains cas de fécondation *in vitro*, la nifédipine a été associée à des altérations biochimiques réversibles des spermatozoïdes. Des études *in vitro* ont montré que la nifédipine pouvait inhiber l'expression des récepteurs du mannose, ce qui empêche la fixation des spermatozoïdes à la membrane pellucide et altère la fonction des spermatozoïdes. Quand plusieurs tentatives de fécondation *in vitro* ont échoué, il vaut envisager la possibilité que la nifédipine soit en cause lorsque les échecs ne peuvent être expliqués autrement.

## **Populations particulières**

### ***Femmes enceintes***

ADALAT XL PLUS est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Il n'y a pas d'études convenables ni bien contrôlées sur la prise d'ADALAT XL par des femmes enceintes. Une hausse du nombre de mortalités intra-utérines et de résorptions fœtales est survenue après l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine à des souris, des rates et des lapines gravides. Il s'est produit des malformations fœtales à la suite de l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine à des souris gravides et de 100 mg/kg à des rates gravides (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Selon plusieurs études épidémiologiques, la prise d'un salicylate au cours des trois premiers mois de la grossesse est associée à une augmentation du risque de malformations (fente palatine, malformations cardiaques). Ce risque semble faible après la prise des doses thérapeutiques habituelles : selon une étude prospective portant sur environ 32 000 paires mère-enfant, il n'y a pas de lien entre l'exposition au médicament et le risque de malformations.

La prise de fortes doses d'un salicylate (> 300 mg/jour) au cours des trois derniers mois de la grossesse peut entraîner une prolongation de la période de gestation, une fermeture prématurée du canal artériel et une inhibition des contractions utérines. Un accroissement de la tendance hémorragique a été observé tant chez la mère que chez l'enfant.

L'administration de fortes doses d'acide acétylsalicylique (> 300 mg/jour) peu avant la naissance peut entraîner des hémorragies intracrâniennes, surtout chez les enfants nés avant terme.

### ***Femmes qui allaitent***

La prise de nifédipine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

De petites quantités d'AAS et de ses métabolites passent dans le lait maternel. Comme on n'a pas observé d'effets indésirables chez le nourrisson quand la mère prenait le médicament de temps en temps, l'interruption de l'allaitement n'est dans ce cas pas nécessaire. Toutefois, les femmes qui prennent le médicament régulièrement ou à fortes doses doivent cesser d'allaiter.

### ***Enfants***

ADALAT XL PLUS ne doit pas être utilisé chez les enfants (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'innocuité et l'efficacité d'ADALAT XL chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### ***Personnes âgées***

ADALAT XL doit être administré avec prudence aux personnes âgées, surtout celles qui ont des antécédents d'hypotension ou d'insuffisance vasculaire cérébrale.

### ***Personnes diabétiques***

L'administration d'ADALAT XL à des personnes atteintes de diabète peut nécessiter une adaptation du traitement antidiabétique.

### ***Insuffisance hépatique***

ADALAT XL doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance hépatique (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations et affections particulières : Insuffisance hépatique**). Il peut être nécessaire de réduire la dose, particulièrement dans les cas graves. Une surveillance étroite de la réponse et de l'effet métabolique s'impose.

### ***Diminution de l'élimination de l'acide urique***

La prise de faibles doses d'AAS diminue l'élimination de l'acide urique, ce qui peut déclencher la goutte quand l'élimination de l'acide urique a déjà tendance à être basse.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

### ***Hypotension/fréquence cardiaque***

Comme ADALAT XL est un vasodilatateur des artères et des artérioles, il peut causer une hypotension et une hausse compensatoire de la fréquence cardiaque. La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent donc être étroitement surveillées pendant le traitement par la nifédipine. Une surveillance étroite est particulièrement recommandée chez les patients qui risquent de présenter une hypotension, qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale ou qui prennent des médicaments qui sont reconnus pour abaisser la tension artérielle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire**).

### ***Tests de la fonction thyroïdienne***

Les salicylates peuvent modifier les résultats des tests de la fonction thyroïdienne.

### ***Épreuves fonctionnelles hépatiques***

Des cas isolés de perturbations de la fonction hépatique (hausse des transaminases) ont été décrits après l'administration d'AAS.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Aucune étude structurée n'a été menée pour examiner l'innocuité de la prise concomitante d'ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive) et d'ASPIRIN à 81 mg (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée). Les sections ci-dessous résument les données sur l'innocuité obtenues au cours des essais cliniques sur les deux médicaments et dans le cadre de la pharmacovigilance.

### **ADALAT XL**

#### ***Hypertension***

Des effets indésirables ont été signalés chez 54 % des 661 hypertendus traités par ADALAT XL au cours d'études contrôlées; le traitement a dû être interrompu dans 11,9 % des cas. La majorité des effets indésirables sont survenus au cours des trois premiers mois de traitement.

Les effets indésirables les plus souvent signalés avec ADALAT XL ont été l'œdème, qui a été lié à la dose et est survenu dans environ 10 à 30 % des cas après la prise de 30 à 120 mg, les maux de tête (16,6 %), la fatigue (6,2 %), les étourdissements (4,4 %), la constipation (3,5 %) et les nausées (3,5 %).

Les effets indésirables ci-dessous ont aussi été signalés. Les pourcentages sont donnés pour les effets indésirables survenus dans plus de 1 % des cas.

Appareil cardio-vasculaire : bouffées vasomotrices (2,4 %), palpitations (2,3 %), tachycardie (1,2 %), douleurs thoraciques (1,1 %), arythmie ventriculaire, hypotension, syncope.

Système nerveux central : insomnie (1,8 %), nervosité (1,8 %), somnolence (1,5 %), dépression, tremblements, baisse de la libido, migraines, vertiges, amnésie, anxiété, baisse de la concentration, secousses musculaires, ataxie, hypertonie, paresthésie, hypoesthésie.

Appareil digestif : dyspepsie (1,5 %), flatulence (1,5 %), douleurs abdominales (1,4 %), sécheresse de la bouche (1,1 %), diarrhée, vomissements, soif, méléna, éructation, gain pondéral.

Appareil génito-urinaire : impuissance (1,5 %), polyurie (1,5 %), dysurie, nycturie, oligurie, incontinence urinaire, pollakiurie, troubles menstruels.

Appareil locomoteur : arthralgie, douleurs dorsales, myalgie.

Sens classiques : vision anormale, larmolement anormal, dysgueusie, conjonctivite, acouphène.

Peau : éruption cutanée (2,3 %), prurit (1,1 %), éruption cutanée érythémateuse, alopecie.

Appareil respiratoire : dyspnée (1,7 %), bronchospasme, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, épistaxis.

Autres : crampes dans les jambes (2,7 %), douleur (2,7 %), asthénie (2,0 %), œdème de la face, goutte, allergie, fièvre, douleurs mammaires.

### ***Angine de poitrine***

Des effets indésirables ont été signalés chez 30 % des 257 patients souffrant d'angine de poitrine stable chronique traités par ADALAT XL et participant à des études contrôlées et à des études ouvertes de longue durée; le traitement a dû être interrompu dans 8,5 % des cas.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'œdème (10,1 %), les maux de tête (3,1 %) et l'angine de poitrine (3,1 %).

Les effets indésirables ci-dessous ont également été signalés. Les pourcentages sont donnés pour les effets indésirables survenus dans plus de 1 % des cas.

Appareil cardio-vasculaire : palpitations (2,3 %), tachycardie, infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire, extrasystoles, dyspnée, douleurs thoraciques.

On a signalé que la nifédipine avait, en de rares occasions, déclenché chez des angineux une crise d'angine de poitrine pouvant être attribuable à une tachycardie. Des problèmes plus graves et difficiles à distinguer du cours normal de la maladie ont parfois été observés chez ces patients. Toutefois, il demeure possible que certains ou beaucoup de ces problèmes soient attribuables au médicament. Ceux-ci comprennent notamment l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive ou l'œdème pulmonaire ainsi que les arythmies ventriculaires ou les troubles de conduction.

Système nerveux central : étourdissements (2,3 %), hypoesthésie (1,2 %), confusion, insomnie, somnolence, nervosité, asthénie, hypercînésie.

Appareil digestif : constipation (1,9 %), dyspepsie (1,2 %), douleurs abdominales (1,2 %), diarrhée, nausées, méléna.

Appareil génito-urinaire : impuissance, hématurie, polyurie, dysurie.

Appareil locomoteur : crampes dans les jambes, paresthésie, myalgie, arthralgie.

Peau : éruption cutanée, prurit.

Autres : fatigue (1,2 %), douleur, œdème périorbitaire.

### ***Autres effets indésirables***

Les effets indésirables suivants ont rarement été signalés avec la nifédipine.

De rares cas d'hépatite allergique et de cholestase s'accompagnant ou non d'un ictère ont été signalés chez des patients traités par la nifédipine.

Quelques cas d'hyperplasie gingivale semblable à celle causée par la diphénylhydantoïne ont été signalés. Les lésions ont généralement régressé à l'arrêt du traitement par la nifédipine. Cependant, une gingivectomie a parfois été nécessaire.

De rares cas de gynécomastie ont été observés chez des hommes âgés pendant un traitement au long cours; cependant, l'affection a jusqu'ici complètement disparu à l'arrêt du traitement.

Des cas isolés d'œdème de Quincke ont été signalés. L'œdème de Quincke peut être accompagné de difficultés respiratoires. L'anaphylaxie a rarement été signalée.

Les études de pharmacovigilance ont mis en évidence de rares cas d'érythrodermie et de syndrome de Stevens-Johnson. Des irritations et des saignements gastro-intestinaux ont également été signalés, mais la relation de cause à effet est incertaine.

Les effets indésirables suivants n'ont été signalés que dans le cadre de la pharmacovigilance et leur fréquence n'a pu être évaluée : agranulocytose, réaction allergique de photosensibilité épidermique, douleur oculaire, insuffisance du sphincter inférieur de l'œsophage, hyperglycémie, hypesthésie, ictère, leucopénie, nécrolyse épidermique toxique, somnolence, purpura pétéchial des membres toxique.

### ***Épreuves de laboratoire***

Dans de rares cas, des élévations généralement passagères mais parfois importantes des enzymes telles que la créatine phospho-kinase (CPK), l'aspartate-aminotransférase (AST) et l'alanine-aminotransférase (ALT) et ont été observées. Un rapport causal avec le médicament est incertain dans la majorité des cas, mais parfois probable. Ces anomalies ont rarement été associées à des symptômes cliniques mais des cas de cholestase, s'accompagnant ou non d'un ictère, ont cependant été signalés.

Une hausse (5,4 %) des taux moyens des phosphatases alcalines a été notée chez les patients traités par ADALAT XL. Il s'agissait d'observations isolées non associées à des symptômes cliniques et les valeurs ont rarement dépassé la limite supérieure de la normale.

Chez les patients traités par ADALAT XL et ne prenant pas un diurétique, les taux sériques de potassium sont demeurés inchangés, mais une légère diminution a été observée chez ceux qui prenaient également un diurétique.

La nifédipine diminue l'agrégation plaquettaire *in vitro*. Des études cliniques restreintes ont démontré une baisse modérée, mais statistiquement significative, de l'agrégation plaquettaire et un prolongement du temps de saignement chez certains patients traités par la nifédipine. Il semblerait qu'il s'agisse d'une fonction de l'inhibition du transport du calcium à travers la membrane des plaquettes. Ces observations semblent n'avoir aucune signification clinique.

Des épreuves de Coombs positives, associées ou non à une anémie hémolytique, ont été signalées, mais il a été impossible de démontrer un lien de cause à effet entre l'administration de nifédipine et les épreuves de Coombs positives, y compris l'hémolyse.

Dans de rares cas, des élévations réversibles de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ont été signalées chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique traités par la nifédipine. Le lien avec le traitement par ADALAT XL est incertain dans la majorité des cas, mais parfois probable.

## **ASPIRIN à 81 mg**

Beaucoup des réactions indésirables causées par l'ingestion d'ASPIRIN dépendent de la dose. Le [Tableau 2](#) présente les réactions indésirables signalées dans la littérature et dans le cadre de l'utilisation clinique et de la pharmacovigilance.

**Tableau 2 – Réactions indésirables à ASPIRIN signalées dans le cadre de l'utilisation clinique et de la pharmacovigilance**

<b>Appareil digestif</b>	nausées, vomissements, diarrhée, hémorragie/ulcération gastro-intestinales, dyspepsie, brûlures d'estomac, hématurie, méléna (la fréquence et la gravité de ces effets indésirables sont dépendantes de la dose)
<b>Oreille</b>	acouphène, vertiges, perte d'audition
<b>Sang</b>	leucopénie, thrombocytopénie, purpura, anémie
<b>Peau et hypersensibilité</b>	urticaire, angio-œdème, prurit, éruptions cutanées, asthme, anaphylaxie, œdème de Quincke
<b>Réactions diverses</b>	confusion mentale, somnolence, transpiration, soif

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

#### ***Généralités : Biotransformation par le système du cytochrome P<sub>450</sub>***

Comme tous les autres médicaments, la nifédipine doit être administrée avec prudence aux patients prenant plusieurs médicaments. Les inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines, dont ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive), sont biotransformés par le système du cytochrome P<sub>450</sub>, surtout l'isoenzyme CYP3A4. Si la nifédipine est associée à des médicaments dont la biotransformation suit la même voie, sa biodisponibilité peut être modifiée. Quand on amorce ou cesse le traitement par la nifédipine, il peut être nécessaire de modifier la posologie des médicaments concomitants qui sont métabolisés de la même façon, en particulier ceux dont l'index thérapeutique est faible, et surtout chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique, pour que les taux sanguins thérapeutiques demeurent optimaux. Envisager au besoin une réduction de la dose de nifédipine.

Les médicaments qui inhibent le système du cytochrome P<sub>450</sub> sont, entre autres, les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole), la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la fluoxétine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), la néfazodone, la quinidine, la terféndine et la warfarine.

Les médicaments inducteurs du système du cytochrome P<sub>450</sub> sont, entre autres, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine.

Les médicaments qui sont biotransformés par le système du cytochrome P<sub>450</sub> sont, entre autres, les benzodiazépines, le cisapride, la flécaïnide, le tacrolimus, la théophylline, l'imipramine et la propafénone.

La prudence s'impose quand ADALAT XL PLUS (comprimés de nifédipine à libération progressive et comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée) est pris avec des produits qui ont aussi des effets anticoagulants ou antiplaquettaires, car ces effets peuvent être potentialisés. Les médicaments qui se lient aux protéines doivent aussi être utilisés avec prudence, car l'AAS peut déloger ces médicaments de leurs sites de liaison protéiques.

### **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)**

Les effets hyponatrémiques et hypotensifs des inhibiteurs de l'ECA *pourraient* être réduits par la prise concomitante d'AAS en raison de l'effet indirect de ce médicament sur la voie de la conversion de la rénine en angiotensine. L'interaction possible pourrait dépendre de la dose d'AAS (3 g ou plus par jour).

### **Anticoagulants**

Quelques rares cas d'augmentation du temps de Quick ont été signalés chez les patients prenant un anticoagulant coumarinique et qui avaient reçu de la nifédipine. Le lien avec le traitement par la nifédipine est cependant douteux.

La prudence s'impose quand on prescrit un salicylate et un anticoagulant de façon concomitante, car les salicylates peuvent réduire la concentration plasmatique de prothrombine.

### **AAS et autres AINS**

La prise concomitante d'AAS et d'un AINS accroît le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux et n'a pas d'avantage thérapeutique supplémentaire (voir aussi **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament, Généralités : Biotransformation par le système du cytochrome P450 – Ibuprofène**).

### **Agents bloquants bêta-adrénergiques**

L'administration concomitante de nifédipine et d'un bêta-bloquant est généralement bien tolérée, mais il a parfois été signalé dans la littérature médicale que cette association pourrait augmenter le risque d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypotension grave ou d'exacerbation de l'angine de poitrine. La prudence et une surveillance étroite s'imposent donc chez les patients qui prennent également un bêta-bloquant (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire**).

### **Carbamazépine**

Aucune étude structurée n'a été menée pour déterminer s'il y avait une interaction entre la nifédipine et la carbamazépine. Comme on a montré que la carbamazépine réduisait, en raison de l'induction enzymatique, les concentrations plasmatiques de nimodipine, inhibiteur calcique dont la structure est semblable à celle de la nifédipine, on ne peut exclure la possibilité d'une réduction des concentrations plasmatiques, et donc de l'efficacité, de la nifédipine.

### **Cimétidine et ranitidine**

Des études pharmacocinétiques ont démontré que l'administration simultanée de nifédipine et de cimétidine ou de ranitidine se traduit par des augmentations significatives des taux plasmatiques de nifédipine (environ 80 % avec la cimétidine et 70 % avec la ranitidine). Les patients recevant l'un ou l'autre de ces médicaments avec la nifédipine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, car une exacerbation des effets de la nifédipine, comme une hypotension, peut survenir. Une adaptation de la posologie de la nifédipine peut être nécessaire.

### **Cisapride**

L'administration simultanée de cisapride et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine. Quand les deux médicaments sont administrés en même temps, il faut surveiller la tension artérielle et, au besoin, envisager une réduction de la dose de nifédipine.

### **Administration concomitante d'ASPIRIN**

L'innocuité, les effets pharmacodynamiques et la pharmacocinétique de l'administration concomitante d'ADALAT XL à 60 mg et d'acide acétylsalicylique (comprimé à enrobage gastro-résistant à 100 mg) ont fait l'objet d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, portant sur des doses multiples et avec triple permutation des traitements menée auprès de volontaires sains de sexe masculin. Les résultats de cette étude de pharmacologie clinique ont montré que l'administration concomitante de nifédipine et d'acide acétylsalicylique n'avait pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique des deux médicaments. La nifédipine n'a pas modifié l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement.

### **Digoxine**

L'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine et, par conséquent, une augmentation des taux plasmatiques de digoxine. Il convient de surveiller les taux de digoxine au moment de la mise en route, de l'ajustement ou de l'interruption du traitement par la nifédipine pour éviter que les doses de digoxine soient trop faibles ou trop importantes.

La prise concomitante d'ASPIRIN produit une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine en raison d'une diminution de l'élimination rénale.

### **Diurétiques**

La prise d'un salicylate peut réduire l'élimination de sodium produite par la spironolactone.

### **Diltiazem**

Le diltiazem réduit l'élimination de la nifédipine. Quand on associe ces deux médicaments, il faut faire preuve de prudence et envisager une réduction de la dose de nifédipine.

## **Glucocorticoïdes (systémiques), sauf l'hydrocortisone administrée pour le traitement de substitution en présence de la maladie d'Addison**

Il y a une réduction des concentrations sanguines du salicylate pendant le traitement par un corticostéroïde et un risque de surdosage par le salicylate après ce traitement, parce que les corticostéroïdes augmentent l'élimination des salicylates.

## **Ibuprofène**

L'ibuprofène peut entraver les effets antiplaquettaires de l'acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose. La prise quotidienne prolongée d'ibuprofène peut réduire l'efficacité de l'AAS pris pour la cardioprotection et la prévention de l'AVC et n'est donc pas recommandée pendant le traitement par ADALAT XL PLUS. Les professionnels de la santé doivent conseiller les patients sur la prise concomitante convenable d'ibuprofène et d'ADALAT XL PLUS si elle est nécessaire de temps en temps.

## **Dérivés nitrés à action prolongée**

L'administration concomitante de nifédipine et d'un dérivé nitré peut se faire en toute innocuité, mais aucune étude contrôlée n'a été effectuée pour évaluer l'efficacité antiangineuse de cette association.

## **Méthotrexate (15 mg ou moins par semaine)**

Les salicylates peuvent retarder l'élimination du méthotrexate en réduisant sa clairance rénale et en le délogeant de ses sites de liaison protéiques, ce qui en accroît la toxicité hématologique.

## **Hypoglycémiant oraux**

Les fortes doses de salicylates exercent une action hypoglycémiant et peuvent potentialiser l'effet des hypoglycémiant oraux. Les personnes diabétiques qui prennent un salicylate et un hypoglycémiant doivent être surveillées de près, une réduction de la dose de la sulfonylurée pouvant être nécessaire.

## **Quinidine**

L'ajout de nifédipine à un traitement stable par la quinidine peut entraîner une baisse de 50 % de la concentration de quinidine; l'effet de la nifédipine peut, en outre, être plus prononcé. L'ajout de quinidine à un traitement stable par la nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations de nifédipine et une baisse de l'effet de la quinidine. Dans certains cas, une augmentation des taux de quinidine a été notée à l'arrêt du traitement par la nifédipine. Chez les patients prenant simultanément la nifédipine et la quinidine ou à qui on a cessé d'administrer la nifédipine tout en poursuivant le traitement par la quinidine, il convient donc d'exercer une surveillance étroite, entre autres par le dosage des taux plasmatiques de quinidine. Il faut envisager une adaptation de la posologie.

## **Quinupristine/dalfopriline**

L'administration simultanée de quinupristine/dalfopriline et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine. Quand les deux médicaments sont

administrés en même temps, il faut surveiller la tension artérielle et, au besoin, envisager une réduction de la dose de nifédipine.

### **Médicaments uricosuriques**

À fortes doses, les salicylates sont des médicaments uricosuriques; de plus faibles doses peuvent réduire la clairance de l'acide urique et donc atténuer les effets uricosuriques d'autres médicaments.

### **Acide valproïque**

Aucune étude structurée n'a été menée pour déterminer s'il y avait une interaction entre la nifédipine et l'acide valproïque (AVP). Comme on a montré que l'AVP augmentait, en raison de l'inhibition enzymatique, les concentrations plasmatiques de nimodipine, inhibiteur calcique dont la structure est semblable à celle de la nifédipine, on ne peut exclure la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques, et donc de l'efficacité, de la nifédipine.

Les salicylates peuvent altérer le métabolisme de l'AVP et le déloger de ses sites de liaison protéiques, ce qui pourrait en intensifier les effets. La prudence s'impose quand l'AVP est pris avec un salicylate.

### **Interactions médicament-aliment**

Selon des données publiées, les flavonoïdes présents dans le jus de pamplemousse peuvent, en inhibant le cytochrome P<sub>450</sub>, produire une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets pharmacodynamiques de certains inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines, dont la nifédipine (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique**). Les patients prenant la nifédipine ne doivent donc pas boire de jus de pamplemousse.

On n'a pas mis en évidence d'interactions entre ASPIRIN et des aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas mis en évidence d'interactions avec des herbes médicinales.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Les salicylates peuvent modifier les résultats des tests de la fonction thyroïdienne.

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

Les réactions au médicament, dont l'intensité varie d'une personne à l'autre, peuvent réduire la capacité de conduire ou d'actionner une machine, surtout au début du traitement, au moment de la modification du traitement médicamenteux ou si le patient consomme de l'alcool.

Les patients qui prennent de l'AAS chaque jour sont plus exposés aux hémorragies gastro-intestinales après l'ingestion d'alcool.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament**.

### **Administration**

ADALAT XL PLUS (comprimés de nifédipine à libération progressive et comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée) n'est pas indiqué pour le traitement initial. Il faut procéder au réglage de la posologie de la nifédipine avant de passer à ADALAT XL PLUS.

La posologie doit être adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse du patient au médicament. Une fois que la dose de nifédipine a été déterminée, le patient doit prendre chaque jour un comprimé ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive) et un comprimé ASPIRIN à 81 mg (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée).

Le traitement de l'hypertension doit normalement débiter avec un comprimé à 20 ou 30 mg de nifédipine à libération progressive par jour. La dose d'entretien usuelle est de 30 à 60 mg une fois par jour. L'administration de doses supérieures à 90 mg par jour n'est pas recommandée.

Aucun « effet rebond » n'a été observé à l'arrêt du traitement par ADALAT XL. Cependant, si l'arrêt du traitement par la nifédipine est nécessaire, il est conseillé, sur le plan clinique, de diminuer la dose graduellement sous étroite surveillance d'un médecin.

Les comprimés ADALAT XL et ASPIRIN à 81 mg doivent être avalés sans être croqués et ne doivent pas être fractionnés. Ils doivent de préférence être pris après un repas, avec beaucoup de liquide.

## **SURDOSAGE**

### **ADALAT XL**

Il existe plusieurs cas bien étayés de prise de doses excessives d'ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive). Les symptômes suivants sont observés en cas de grave intoxication par la nifédipine : altération de l'état de conscience allant jusqu'au coma, chute de la tension artérielle, tachycardie/bradycardie, hyperglycémie, acidose métabolique, hypoxie et choc cardiogénique accompagné d'œdème pulmonaire.

En ce qui concerne le traitement, il faut accorder la priorité à l'évacuation de la substance active et à la stabilisation des fonctions cardio-vasculaires. Après l'ingestion, un lavage gastrique complet est indiqué, si nécessaire en association à un lavage de l'intestin grêle. En cas d'intoxication par une préparation à libération lente comme ADALAT XL, il importe particulièrement de faire en sorte que l'évacuation soit aussi complète que possible, notamment en procédant à un lavage de l'intestin grêle, pour prévenir l'absorption subséquente de la

substance active, qui est autrement inévitable. L'hémodialyse n'est d'aucune utilité car la nifédipine n'est pas dialysable, mais la plasmaphérese est recommandée (forte liaison aux protéines plasmatiques, volume de distribution relativement faible).

Une hypotension cliniquement significative nécessite un soutien cardio-vasculaire actif, notamment la surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire, l'élévation des membres inférieurs et la vérification du volume des liquides circulants et du débit urinaire.

L'hypotension résultant d'une vasodilatation artérielle peut aussi être traitée par le calcium (administrer lentement par voie intraveineuse 10 mL d'une solution de gluconate de calcium à 10 % et répéter au besoin). Le taux de calcium sérique peut par la suite atteindre la limite supérieure de la normale ou des valeurs légèrement élevées. Si l'administration de calcium ne produit pas une élévation suffisante de la tension artérielle, un sympathomimétique vasoconstricteur, comme la dopamine ou la noradrénaline, peut être administré en dernier recours seulement aux patients ne présentant pas d'arythmie cardiaque ni de cardiopathie ischémique et quand des mesures plus sûres ont échoué. La dose du médicament à administrer est déterminée seulement d'après l'effet obtenu. Le remplissage vasculaire doit être effectué avec prudence en raison du risque de surcharge cardiaque.

Une bradycardie et/ou des bradyarythmies ont été observées dans certains cas de surdosage par la nifédipine. Il faut dans ces cas prendre les mesures cliniques nécessaires d'après la nature et la gravité des symptômes.

### **ASPIRIN à 81 mg**

**Tableau 3 – Symptômes de la prise d'une dose excessive d'ASPIRIN (comprimés d'acide acétylsalicylique)**

<b>Surdosage léger ou début d'intoxication</b>	sensation de brûlure dans la bouche, léthargie, nausées, vomissements, acouphène, transpiration, soif, tachycardie ou étourdissements
<b>Surdosage modéré</b>	tous les symptômes de surdosage léger et tachypnée, hyperthermie, déshydratation, baisse de la coordination, agitation et confusion mentale
<b>Surdosage grave</b>	tous les symptômes de surdosage modéré et hypotension, hallucinations, stupeur, hypoglycémie, convulsions, œdème cérébral, oligurie, insuffisance rénale, insuffisance cardiovasculaire, coma, acidose métabolique et alcalose et/ou insuffisance respiratoires

#### ***Traitement d'urgence***

1. Hospitaliser le patient sans tarder et assurer une assistance cardiovasculaire et respiratoire.
2. Effectuer un lavage gastrique et administrer du charbon activé.
3. Vérifier et au besoin rétablir l'équilibre acido-basique.
4. Envisager la diurèse alcaline pour obtenir un pH urinaire d'entre 7,5 et 8 si la concentration plasmatique du salicylate est supérieure à 500 mg/L (3,6 mmol/L) chez un adulte ou à 300 mg/L (2,2 mmol/L) chez un enfant.
5. L'hémodialyse doit être envisagée en cas d'intoxication grave (800 mg/L [5,8 mmol/L] chez un adulte et 700 mg/L [5,0 mmol/L] chez un enfant), car l'élimination rénale des salicylates peut être lente si l'urine est acide et si une insuffisance rénale est présente. L'hémodialyse doit être envisagée en présence d'acidose métabolique systémique grave

(pH artériel < 7,2), d'insuffisance rénale aiguë, d'œdème pulmonaire ou de symptômes liés au SNC, tels que somnolence, agitation, coma ou convulsions.

6. Compenser les pertes liquidiennes en administrant une solution hypotonique (p. ex. solution salée à 0,45 %) avec 50 à 100 g/L de glucose.
7. Administrer un traitement symptomatique.

### ***Dose mortelle***

La dose mortelle est de 10 à 30 g d'AAS. Toutefois (dans un cas), l'ingestion de 130 g d'AAS n'a pas entraîné la mort.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **ADALAT XL**

#### ***Mécanisme d'action***

ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive) est un inhibiteur de la diffusion des ions calcium (inhibiteur calcique ou antagoniste des ions calcium) dans les cellules.

Bien que similaire en apparence à un comprimé classique, le comprimé à libération progressive ADALAT XL se compose d'une membrane semi-perméable entourant un noyau médicamenteux osmotique. Le noyau est divisé en deux compartiments : le compartiment « actif » contenant le médicament et le compartiment d'expulsion renfermant les ingrédients inertes sur le plan pharmacologique mais actifs sur le plan osmotique. À mesure que l'eau passe de l'appareil digestif à l'intérieur du comprimé, la pression augmente dans le compartiment osmotique et comprime le compartiment renfermant le médicament, ce qui en provoque l'expulsion par une ouverture.

La libération du médicament demeure essentiellement constante tant que le gradient osmotique est constant, puis elle revient graduellement à zéro à mesure que le médicament est expulsé du comprimé. Après l'ingestion du comprimé, les composantes biologiquement inertes restent intactes pendant le transit gastro-intestinal, puis elles sont éliminées dans les fèces sous la forme d'une enveloppe insoluble.

Il semble que l'action antiangineuse et antihypertensive de la nifédipine soit liée à son action cellulaire spécifique qui consiste en une inhibition sélective de la diffusion transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus sont tributaires de la pénétration du calcium extracellulaire dans les cellules par des canaux ioniques spécifiques. La nifédipine inhibe de façon sélective la diffusion transmembranaire du calcium par le canal lent sans avoir d'effets marqués sur la diffusion transmembranaire du sodium par le canal rapide. Cette action produit une diminution du nombre d'ions calcium libres qui sont disponibles dans les cellules musculaires et une inhibition des processus contractiles. La nifédipine n'influe pas sur le calcium sérique total.

Les mécanismes précis par lesquels la nifédipine soulage l'angine de poitrine et abaisse la tension artérielle n'ont pas été complètement élucidés, mais il semble qu'ils soient attribuables en grande partie à son action vasodilatatrice.

### ***Pharmacodynamique***

La nifédipine dilate les principales artères et artérioles coronaires tant dans les zones saines que dans les zones ischémiques, ce qui a pour effet d'augmenter l'irrigation sanguine et, de ce fait, l'apport d'oxygène au myocarde.

De par son action vasodilatatrice sur les artérioles périphériques, la nifédipine diminue la résistance vasculaire périphérique totale. Il s'ensuit une diminution du travail du cœur et, de ce fait, une réduction de la consommation d'énergie du myocarde et de ses besoins en oxygène, ce qui explique probablement l'efficacité de la nifédipine contre l'angine de poitrine stable chronique.

Le mécanisme par lequel la nifédipine diminue la tension artérielle comprend la vasodilatation artérielle périphérique et la baisse subséquente de la résistance vasculaire périphérique. La hausse de la résistance vasculaire périphérique, une cause sous-jacente de l'hypertension, résulte d'une augmentation de la tension active dans le muscle lisse vasculaire. Des études ont démontré que l'augmentation de la tension active reflète une hausse de la quantité de calcium libre dans le cytosol.

L'effet inotrope négatif de la nifédipine n'a généralement pas d'implications cliniques importantes, car à doses thérapeutiques, la nifédipine a une action vasodilatatrice qui provoque une tachycardie réflexe à médiation baroréceptrice, laquelle tend à contrebalancer cet effet inotrope négatif. L'administration prolongée de nifédipine à des hypertendus n'a pas produit d'augmentations significatives de la fréquence cardiaque.

La nifédipine entraîne une légère altération de la fonction du nœud sinusal et de la conduction auriculo-ventriculaire dans des préparations myocardiques isolées, mais une telle altération n'a pas été observée dans le cadre des études menées sur des animaux intacts et chez l'être humain. Au cours d'études électrophysiologiques structurées, principalement chez des sujets dont le système de conduction est normal, la nifédipine n'a pas eu tendance à prolonger la conduction auriculo-ventriculaire ni le temps de récupération sinusale, ni à ralentir le rythme sinusal.

### ***Pharmacocinétique***

#### **Absorption**

La nifédipine est complètement absorbée après l'administration par voie orale. Après l'administration d'ADALAT XL, les concentrations plasmatiques du médicament augmentent de façon progressive et contrôlée, selon une cinétique d'ordre zéro, et atteignent un plateau environ six heures après la première prise. Les prises subséquentes permettent de maintenir ce niveau des concentrations plasmatiques relativement constant et les fluctuations sont minimales au cours de l'intervalle de 24 heures entre deux prises. Les capsules de nifédipine classiques – à libération immédiate – prises trois fois par jour ont produit un indice de fluctuation (rapport conc.

plasmatique maximale:conc. plasmatique minimale) environ quatre fois plus élevé que les comprimés ADALAT XL à prise quotidienne unique. À l'état d'équilibre, la biodisponibilité des comprimés ADALAT XL est de 86 % par rapport aux capsules ADALAT. La prise des comprimés ADALAT XL avec de la nourriture modifie légèrement le taux initial d'absorption du médicament, mais non l'importance de sa biodisponibilité. Cependant, une réduction marquée du temps de rétention GI pendant une longue période (p. ex., malabsorption par perte anatomique d'un segment du grêle) peut influencer sur le profil pharmacocinétique du médicament et pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques. La pharmacocinétique des comprimés ADALAT XL est linéaire pour les doses de 30 à 180 mg, ce qui signifie que les concentrations plasmatiques du médicament sont proportionnelles à la dose administrée. Que le médicament soit ou non pris avec de la nourriture, on n'a observé aucun signe de libération massive du principe actif. La biodisponibilité du comprimé à 20 mg est directement proportionnelle à celle du comprimé à 30 mg.

## **Métabolisme**

La nifédipine est métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P<sub>450</sub>, principalement par l'isoenzyme CYP3A4, mais aussi par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2A6.

Certains des constituants du jus de pamplemousse inhibent le système du cytochrome P<sub>450</sub>, surtout l'isoenzyme CYP3A4. Au cours d'une étude sur l'interaction entre la nifédipine et le jus de pamplemousse, menée chez des volontaires sains de sexe masculin, il y a eu une altération importante de la pharmacocinétique de la nifédipine. Après l'administration d'une seule dose de 10 mg de nifédipine avec 250 mL de jus de pamplemousse au lieu d'eau, l'ASC moyenne de la nifédipine a augmenté de 34 % et le t<sub>max</sub> est passé de 0,8 à 1,2 heure (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-aliment**).

## **Élimination**

La nifédipine est pour une grande part transformée en métabolites inactifs hautement solubles, lesquels forment 60 à 80 % de la dose excrétée dans l'urine. Le reste de la dose est excrété dans les fèces sous forme métabolisée, très probablement à cause de l'excrétion biliaire. Le principal métabolite (95 %) est le dérivé de l'acide hydroxycarboxylique et l'autre (5 %) est la lactone correspondante. Seulement des traces de nifédipine inchangée (moins de 0,1 % de la dose) peuvent être décelées dans l'urine.

## **Populations et affections particulières**

### Insuffisance hépatique

Étant donné que la biotransformation hépatique est la principale voie d'élimination de la nifédipine, il se peut que la pharmacocinétique soit altérée en présence d'une affection hépatique chronique. Les études pharmacocinétiques menées chez les sujets atteints d'une cirrhose hépatique ont mis en évidence une prolongation cliniquement significative de la demi-vie d'élimination et une baisse de la clairance totale de la nifédipine. La liaison protéinique de la nifédipine dans le sérum est élevée (92 à 98 %). Une atteinte hépatique peut grandement diminuer la liaison protéinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières : Insuffisance hépatique**).

## Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la nifédipine ne subit pas d'altération importante chez les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale continue ambulatoire.

La pharmacocinétique de la nifédipine n'est pas modifiée de façon importante par le degré d'altération de la fonction rénale.

## **ASPIRIN à 81 mg**

### ***Mécanisme d'action***

ASPIRIN (comprimés d'acide acétylsalicylique) entrave la production de prostaglandines dans divers tissus et organes par acétylation de la cyclo-oxygénase. Les prostaglandines sont elles-mêmes de puissantes substances irritantes et chez l'humain, leur injection produit maux de tête et douleurs. Les prostaglandines semblent aussi sensibiliser les récepteurs de la douleur à d'autres substances nocives telles l'histamine et la bradykinine. En prévenant la synthèse et la libération des prostaglandines en présence d'inflammation, ASPIRIN peut empêcher la sensibilisation des récepteurs de la douleur.

ASPIRIN exerce son activité antipyrétique en entravant la production de prostaglandine E<sub>1</sub> dans le cerveau. La prostaglandine E<sub>1</sub> est une des plus puissantes substances pyrétiques connues.

ASPIRIN inhibe l'agrégation plaquettaire en entravant dans les plaquettes la production de thromboxane A<sub>2</sub>, laquelle est en grande partie responsable des propriétés d'agrégation des plaquettes.

Des études *in vitro* ont montré qu'ASPIRIN accroît l'activité du système monoxyde d'azote (NO)-GMP cyclique et de l'hème oxygénase-1 (HO-1) en agissant sur le site de la NO-synthase endothéliale.

### ***Pharmacocinétique***

#### **Absorption**

Pris par voie orale, ASPIRIN est rapidement absorbé dans l'estomac et l'intestin grêle proximal. La muqueuse gastrique est perméable à la forme non ionisée de l'acide acétylsalicylique, qui traverse la paroi de l'estomac par un processus de diffusion passive.

Dans l'estomac de l'humain, l'absorption des salicylates est optimale quand le pH est d'entre 2,15 et 4,10. Dans l'intestin grêle, l'absorption est significativement plus rapide que dans l'estomac. Chez l'humain, après la prise par voie orale de 0,65 g d'ASPIRIN, la concentration plasmatique d'acétylsalicylate est habituellement d'entre 0,6 et 1,0 mg % 20 minutes après l'ingestion et n'est plus que de 0,2 mg % moins d'une heure plus tard. Pendant la même période, au moins la moitié de la dose ingérée est hydrolysée en acide salicylique par les estérases de la muqueuse gastro-intestinale et du foie, la concentration plasmatique totale des salicylates étant maximale d'une à deux heures après la prise et étant en moyenne de 3 à 7 mg %. De nombreux facteurs influent sur la vitesse d'absorption de l'AAS chez une personne et à un moment donnés,

entre autres la désagrégation du comprimé, la solubilité, la taille des particules, le temps d'évacuation gastrique, l'état psychologique, l'état physique ainsi que la nature et le volume du contenu gastrique.

### **Distribution**

La distribution des salicylates dans la majorité des tissus et liquides organiques est rapide après l'absorption. Outre le plasma, les liquides où on a retrouvé des quantités importantes de salicylates après l'ingestion sont les liquides rachidien, péritonéal et synovial, la salive et le lait. Les tissus qui contiennent de fortes concentrations du médicament sont ceux des reins, du foie, du cœur et des poumons. Les concentrations sont en général faibles dans le cerveau et minimales dans les fèces, la bile et la sueur.

Le médicament traverse aisément la barrière placentaire. Aux concentrations cliniques, de 50 à 90 % du salicylate est lié aux protéines plasmatiques, surtout l'albumine, tandis que la liaison de l'acide acétylsalicylique lui-même est très limitée. L'AAS peut toutefois acétyler diverses protéines, les hormones, l'ADN, les plaquettes et l'hémoglobine, ce qui explique au moins en partie sa vaste gamme d'actions pharmacologiques.

### **Métabolisme**

Le foie semble être le principal siège du métabolisme des salicylates, bien que d'autres tissus puissent aussi jouer un rôle. Les trois principaux produits du métabolisme d'ASPIRIN ou de l'acide salicylique sont l'acide salicylurique, l'éther ou glycuconjugué phénolique et l'ester ou glycuconjugué acyle. Une petite fraction est aussi convertie en acide gentisique et en d'autres acides hydroxybenzoïques. La demi-vie d'ASPIRIN dans la circulation étant de 13 à 19 minutes, la concentration sanguine baisse rapidement une fois l'absorption terminée. Toutefois, la demi-vie des salicylates va de 3,5 à 4,5 heures, ce qui veut dire que 50 % de la dose ingérée quitte la circulation pendant cette période.

### **Élimination**

Les salicylates sont principalement éliminés par le rein, à la fois par la filtration glomérulaire et l'excrétion tubulaire, sous forme d'acide salicylique libre et d'acide salicylurique ainsi que des glycuconjugés phénolique et acyle. Les salicylates peuvent être décelés dans l'urine peu après l'ingestion, mais l'élimination de toute la dose prend jusqu'à 48 heures. La vitesse d'élimination des salicylates libres varie beaucoup, les taux de récupération dans l'urine étant de 10 à 85 % chez l'humain, surtout selon le pH urinaire. En général, on peut dire que l'acidité de l'urine facilite la réabsorption des salicylates par les tubules rénaux tandis que l'alcalinité de l'urine favorise leur élimination.

Après l'administration de 325 mg, l'élimination d'ASPIRIN est linéaire et suit une cinétique du premier ordre. La demi-vie est plus longue quand de fortes doses sont administrées.

### **Populations et affections particulières**

L'absorption et la clairance des salicylates ne sont pas modifiées par le sexe et l'âge.

## RANGEMENT ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas exposer à la lumière ni à l'humidité.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ADALAT XL PLUS (comprimés de nifédipine à libération progressive et comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée) est présenté dans une boîte qui contient 28 comprimés ASPIRIN à 81 mg (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée) et 28 comprimés (à 20, 30 ou 60 mg) ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive) (voir **Tableau 4**). Les comprimés sont placés côte à côte dans des plaquettes alvéolées. Comme les alvéoles des plaquettes sont transparentes et comme les comprimés sont de couleur différente, il est facile de distinguer les comprimés l'un de l'autre.

**Tableau 4 – Description et présentation d'ADALAT XL PLUS**

Teneur	Description	Présentation
ADALAT XL PLUS 20 mg/81 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>Le comprimé rond et convexe ADALAT XL est vieux rose et porte l'inscription « ADALAT 20 » d'un côté.</li><li>Le comprimé ASPIRIN à 81 mg à enrobage gastro-résistant est bleu pâle et porte le nombre « 81 » en bleu foncé d'un côté.</li></ul>	La boîte contient deux plaquettes alvéolées de 14 comprimés ADALAT XL et 14 comprimés ASPIRIN à 81 mg.
ADALAT XL PLUS 30 mg/81 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>Le comprimé rond et convexe ADALAT XL est vieux rose et porte l'inscription « ADALAT 30 » d'un côté.</li><li>Le comprimé ASPIRIN à 81 mg à enrobage gastro-résistant est bleu pâle et porte le nombre « 81 » en bleu foncé d'un côté.</li></ul>	La boîte contient deux plaquettes alvéolées de 14 comprimés ADALAT XL et 14 comprimés ASPIRIN à 81 mg.
ADALAT XL PLUS 60 mg/81 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>Le comprimé rond et convexe ADALAT XL est vieux rose et porte l'inscription « ADALAT 60 » d'un côté.</li><li>Le comprimé ASPIRIN à 81 mg à enrobage gastro-résistant est bleu pâle et porte le nombre « 81 » en bleu foncé d'un côté.</li></ul>	La boîte contient deux plaquettes alvéolées de 14 comprimés ADALAT XL et 14 comprimés ASPIRIN à 81 mg.

### ADALAT XL

ADALAT XL est présenté en comprimés à 20, 30 et 60 mg qui s'administrent par voie orale. En plus du principe actif, la nifédipine, les comprimés ADALAT XL à 20, 30 et 60 mg contiennent les ingrédients inactifs suivants : acétate de cellulose, chlorure de sodium, dioxyde de titane, gomme-laque pharmaceutique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de polyéthylène, oxyde magnétique de fer synthétique, polyéthylèneglycol 3350, propylèneglycol et stéarate de magnésium.

### ASPIRIN

Le comprimé ASPIRIN à 81 mg à enrobage gastro-résistant contient 81 mg d'acide acétylsalicylique dans une préparation renfermant amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé, bleu FD&C n° 1, bleu FD&C n° 2, cellulose en poudre, cellulose microcristalline, cire de carnauba, copolymère d'acide méthacrylique, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gomme-laque,

hypromellose, laurylsulfate de sodium, monohydrate de lactose, polysorbate 80, propylèneglycol et triacétine.

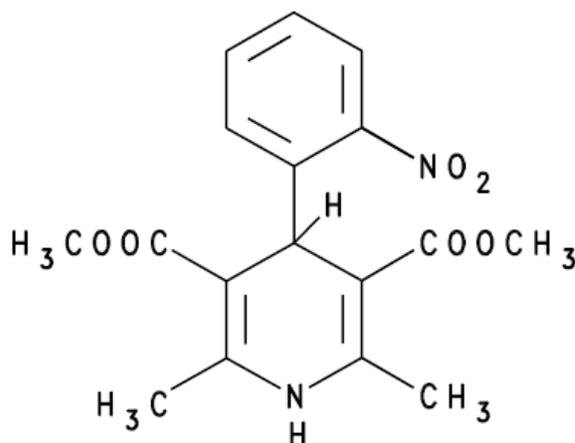
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

#### *ADALAT XL*

<b>Dénomination commune :</b>	nifédipine USP/Ph.Eur.
<b>Nom chimique :</b>	ester diméthylique de l'acide 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(o-nitrophényl)-3,5-pyridine-dicarboxylique
<b>Formule moléculaire :</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
<b>Masse moléculaire :</b>	346,3
<b>Formule développée :</b>	

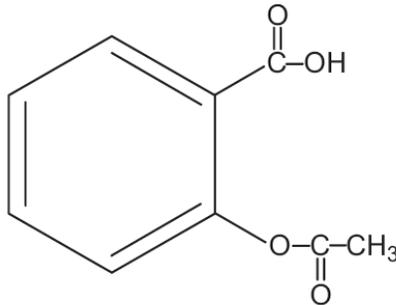


#### **Propriétés physicochimiques :**

La nifédipine est un ester diméthylique de l'acide pyridine dicarboxylique. C'est une fine poudre jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau mais soluble dans l'éthanol. Elle est photosensible et, exposée à la lumière, elle se transforme en un dérivé pharmacologiquement inactif de la pyridine sous l'action d'un processus oxydo-réducteur intramoléculaire.

## **ASPIRIN**

<b>Dénomination commune :</b>	acide acétylsalicylique USP
<b>Nom chimique :</b>	acide 2-acétyloxybenzoïque; acétate d'acide salicylique
<b>Formule moléculaire :</b>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>
<b>Masse moléculaire :</b>	180,16
<b>Formule développée :</b>	



<b>Propriétés physicochimiques :</b>	<b>Description :</b>	Granules blancs, souvent tabulaires ou aciculaires, ou poudre cristalline blanche. Aucune odeur ou odeur légère.
	<b>Solubilité :</b>	Légèrement soluble dans l'eau, franchement soluble dans l'alcool; soluble dans le chloroforme et l'éther; assez soluble dans l'éther absolu.
	<b>valeur du pK (25 °C) :</b>	3,49
	<b>Point de fusion :</b>	135 °C (chauffage rapide)

## **ESSAIS CLINIQUES**

Aucun essai clinique structuré n'a été mené pour évaluer l'efficacité de la prise concomitante d'ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive) et d'ASPIRIN à 81 mg (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée). Les renseignements ci-dessous résument les données sur l'efficacité clinique de chaque produit.

### **ADALAT XL**

Un certain nombre d'études ont été menées pour évaluer l'efficacité d'ADALAT XL et des préparations de nifédipine antérieures pour le traitement de l'hypertension (voir

**RÉFÉRENCES) (3-15).** L'innocuité et l'efficacité à long terme du traitement de l'hypertension par ADALAT XL ont été étudiées au cours de l'essai INSIGHT et sont résumées ci-dessous.

### ***Essai INSIGHT***

L'étude INSIGHT (*International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*) sur la nifédipine formulée selon le STGI était une étude prospective à double insu avec répartition aléatoire dynamique menée principalement auprès d'hypertendus de race blanche des deux sexes. Le principal critère d'évaluation était composite, soit décès par maladie cardio-vasculaire ou cérébro-vasculaire et accident vasculaire cérébral non mortel, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la mortalité totale, le décès d'origine vasculaire et les accidents vasculaires non mortels, dont accès ischémiques transitoires, apparition ou aggravation de l'angine de poitrine et insuffisance rénale. L'étude INSIGHT visait à établir la supériorité d'ADALAT XL sur le co-amilozide, une association de diurétiques (hydrochlorothiazide et amiloride). Après la publication des résultats de l'essai STOP-2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2*) – qui donnaient à penser que l'efficacité d'un inhibiteur calcique était semblable à celle d'un diurétique pour la prévention des complications – mais avant l'ouverture du code de l'étude INSIGHT, on a ajouté une analyse secondaire dont l'objet était de démontrer qu'ADALAT XL n'était pas inférieur.

Pour l'étude INSIGHT, 6575 patients de 55 à 80 ans atteints d'hypertension artérielle essentielle ou d'hypertension systolique isolée légère ou modérée et présentant au moins un autre facteur de risque cardio-vasculaire ont été répartis au hasard pour recevoir la nifédipine ou le co-amilozide. Les patients étaient exclus s'ils présentaient une insuffisance cardiaque avec faible fraction d'éjection (< 40 %) ou une angine de poitrine instable, s'ils avaient subi une angioplastie transluminale percutanée ou un pontage aorto-coronaire moins de six mois avant le début de l'étude, ou s'ils avaient présenté un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral moins de 12 mois avant le début de l'étude. Les doses de chacun des médicaments ont été adaptées de façon à produire une tension artérielle de 140/90 mm Hg (ou une baisse de 20/10 mm Hg). Si cet objectif n'était pas atteint, d'autres médicaments pouvaient être ajoutés (aténolol puis énalapril). Les patients ont en moyenne été traités pendant 3,5 ans. Au départ, après une période sans médicament (au cours de laquelle les patients ont reçu un placebo), la tension artérielle des patients était de 173/99 mm Hg. À la fin de l'étude, elle était de 138/82 mm Hg dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour ce qui est de la fréquence cardiaque. À la fin de l'étude, 69 % des patients traités par ADALAT XL et 72 % de ceux traités par l'hydrochlorothiazide/amiloride recevaient une monothérapie. Le Comité des événements critiques a évalué tous les événements survenus et s'est prononcé sur chacun. Les résultats globaux de l'étude, présentés dans le tableau ci-dessous, montrent qu'ADALAT XL n'est pas inférieur à l'association de diurétiques (co-amilozide) (voir [Table 5](#)).

**Tableau 5 – Résultats de l’essai INSIGHT**

	<b>ADALAT XL</b>	<b>Hydrochlorothiazide/ amiloride</b>	<b>Rapport des cotes (IC de 95 %)</b>	<b>valeur p</b>
Principal critère (composite)	200 (6,3 %)	182 (5,8 %)	11,1 (0,90-1,36)	0,34
Critère secondaire (composite)	383 (12,1 %)	397 (12,5 %)	0,96 (0,83-1,12)	0,62
Mortalité totale	153 (4,8 %)	152 (4,8 %)	1,01 (0,80-1,27)	0,95
Tous les effets indésirables	1546 (49 %)	1327 (42 %)	S/O	< 0,001
Effets indésirables graves	796 (25 %)	880 (28 %)	S/O	0,02

**ASPIRIN à 81 mg**

*Données démographiques et plan des essais sur ASPIRIN*

**Tableau 6 – Données démographiques et plan des essais sur la réduction du risque d’un premier infarctus du myocarde non fatal quand ce risque est suffisamment élevé selon le médecin**

<b>Essai</b>	<b>Plan</b>	<b>Posologie, voie d’administration et durée du traitement</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Âge moyen (écart)</b>	<b>Sexe</b>
TPT (16)	Essai factoriel avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo et en groupes parallèles	warfarine 4,1 mg (moyenne); AAS 75 mg	warfarine + AAS 1277; warfarine + placebo de l’AAS 1268; AAS + placebo de la warfarine 1268; placebo de l’AAS + placebo de la warfarine 1272	45-69 ans	Hommes
HOT (17)	Essai prospectif ouvert, avec répartition aléatoire et évaluation en aveugle des résultats Double insu pour le traitement par l’AAS	AAS 75 mg ou placebo; fêlodipine 5 mg, inhibiteurs de l’ECA, β-bloquants, diurétiques moyenne de 3,8 ans	19 567 sujets, dont 18 790 répartis au hasard pour recevoir l’AAS ou un placebo (AAS = 9399; placebo = 9391)	61,5 ans (50-80 ans)	Hommes : 53 % Femmes : 47 %

**Tableau 7 : Données démographiques et plan des essais sur la réduction du risque d'accès ischémiques transitoires (AIT) et la prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérothrombotique**

Essai	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (écart)	Sexe
SALT (18)	Essai multicentrique prospectif, à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	AAS 75 mg par jour pendant au moins 12 mois et au plus 63 mois (moyenne : 30,6 mois)	AAS 676 Placebo 684	50-79 ans AAS moyenne de 67 ans Placebo moyenne de 66,8 ans	AAS : 65,4 % d'hommes Placebo : 66,2 % d'hommes
Lindblad et coll. (19)	Essai prospectif, à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	AAS 75 mg par jour pendant 6 mois	AAS 117 Placebo 115	66 ans (40-81 ans)	75 % d'hommes

### *Résultats des essais sur ASPIRIN*

**Tableau 8 – Résumé des essais sur la réduction du risque d'un premier infarctus du myocarde non fatal quand ce risque est suffisamment élevé selon le médecin**

Essai	Principaux critères d'évaluation	Valeur connexe et signification statistique pour l'AAS par rapport au placebo	
		Valeur	AAS par rapport au placebo
TPT (16)	Toute cardiopathie ischémique, soit somme des manifestations fatales ou non (c.-à-d. décès d'origine coronarienne et infarctus du myocarde fatal ou non)	AAS 10,2%, placebo 13,3 % Cardiopathie ischémique : réduction de 20 %	p = 0,04 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo
HOT (17)	Toutes les manifestations cardiovasculaires majeures, soit les infarctus du myocarde fatals ou non, les AVC fatals ou non et tous les autres décès d'origine cardiovasculaire	Réduction de 15 % de toutes les manifestations cardiovasculaires	p = 0,03 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo
		Réduction de 36 % de tous les infarctus du myocarde	p = 0,002 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo

**Tableau 9 – Résumé des essais sur la réduction du risque d'accès ischémiques transitoires (AIT) et la prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérotrombotique**

Essai	Principaux critères d'évaluation	Valeur connexe et signification statistique pour l'AAS par rapport au placebo	
		Valeur	AAS par rapport au placebo
SALT (18)	Risque d'AVC ou de décès	Réduction du risque : 18 % Risque relatif 0,82 (IC 0,67-0,99)	p = 0,02 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo
Lindblad et coll. (19)	AVC (sans rétablissement total) après 6 mois	AAS 2 cas, placebo 11 cas	p = 0,01 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive)

#### *Pharmacologie chez l'animal in vitro*

#### **Inhibition de l'influx transmembranaire du Ca<sup>++</sup>**

Des préparations isolées ont démontré que la nifédipine limitait la diffusion transmembranaire des ions calcium pendant le couplage excitation-contraction tant dans le muscle cardiaque que dans le muscle lisse de la paroi vasculaire.

La nifédipine, administrée à une concentration allant de 10<sup>-7</sup> à 10<sup>-5</sup> M, n'a pas modifié la pénétration du Na<sup>+</sup> dans le muscle papillaire du chat soumis à la technique du potentiel imposé, mais elle a ralenti celle du Ca<sup>++</sup> par les canaux lents de façon proportionnelle à la dose, sans altérer le mécanisme de contrôle cinétique (mécanisme de vannage).

Il a été démontré que, dans des oreilles isolées de lapin, irriguées avec une solution de Tyrode, la nifédipine causait une vasodilatation immédiate, une perte du tonus vasculaire et une absence de réaction aux accroissements de pression de la solution irrigatrice. Cependant, une octuple augmentation de la concentration extracellulaire de Ca<sup>++</sup> a permis de réaliser une neutralisation subséquente de l'effet médicamenteux.

Des études *in vitro* portant sur des préparations de l'aorte thoracique et de l'artère mésentérique supérieure du rat ont montré que la nifédipine inhibait les contractions provoquées par le potassium et la noradrénaline. L'étude du mouvement du <sup>45</sup>Ca<sup>++</sup> dans ces préparations a démontré que 3 x 10<sup>-6</sup> M de nifédipine réduisait la pénétration du calcium déclenchée par la noradrénaline ou la dépolarisation. La pénétration n'a pu être totalement bloquée et la sortie du <sup>45</sup>Ca<sup>++</sup> est demeurée inchangée.

## **Effets électrophysiologiques**

Dans des oreillettes isolées de cobaye, la prolongation de la période réfractaire fonctionnelle par la nifédipine n'était pas très prononcée, même s'il y avait une diminution marquée de la contractilité. Même aux fortes concentrations, la nifédipine n'a pas eu d'effets sur l'excitabilité du myocarde.

Chez le chien conscient, la nifédipine a produit un raccourcissement modéré et lié à la dose de l'intervalle PQ. Une augmentation de la conduction AV liée à la dose ne s'est produite qu'après l'injection de fortes doses (0,3 à 30 µg) de nifédipine dans l'artère septale postérieure. L'accroissement du débit sanguin dans l'artère septale postérieure n'a nécessité que 1/10 de la dose requise pour modifier la conduction AV.

Ces propriétés électrophysiologiques de la nifédipine expliquent en partie le manque d'activité antiarythmique du médicament.

## ***Pharmacologie chez l'animal in vivo***

### **Effets cardiovasculaires**

Chez des chiens anesthésiés avec des opiacés (ce qui garde presque intacte la régulation de la circulation), la nifédipine, administrée par voie sublinguale à des doses allant de 10 à 1000 µg/kg, a produit une augmentation liée à la dose du débit coronarien, provoquant ainsi un accroissement de l'apport d'oxygène au cœur. Le débit périphérique, mesuré dans l'artère fémorale, a aussi connu une augmentation liée à la dose. Aux faibles doses (10 à 31,5 µg/kg), la contractilité du cœur, mesurée par le dp/dt ventriculaire gauche, et la pression télédiastolique ont été réduites ou n'ont pas été modifiées, tandis qu'aux doses élevées (100 à 1000 µg/kg), une hausse du dp/dt tributaire de l'augmentation de la fréquence cardiaque a été notée. Donc, les faibles doses de nifédipine peuvent exercer un effet inotrope négatif, mais les doses élevées produisent une plus grande vasodilatation périphérique, et l'effet inotrope négatif direct est modifié par la réaction inotrope positive et la tachycardie réflexes transmises par les barorécepteurs.

Au cours des expériences hémodynamiques ultérieures menées chez des chiens conscients qui portaient des sondes implantées pour jauger le débit dans l'aorte, une réduction de la résistance périphérique totale a été observée après l'administration sublinguale de doses de nifédipine de 10 µg/kg seulement, ce qui n'a pas abaissé de façon sensible la tension artérielle moyenne. Cependant, il est survenu une diminution de la tension artérielle moyenne lorsque les doses ont été portées à 31,5 ou 100 µg/kg. À ces doses, on a observé des diminutions significatives de la résistance périphérique et, en raison de mécanismes compensatoires, des accroissements de la fréquence cardiaque, du débit systolique et du débit cardiaque. La chute de la résistance périphérique associée à l'augmentation du débit cardiaque donne lieu à une transformation partielle du travail de pression du cœur en un travail de volume qu'on considère comme consommant moins d'oxygène. La diminution de la résistance périphérique indique aussi que la nifédipine réduit la postcharge.

### ***Effets antihypertensifs***

Des rats mâles spontanément hypertendus ont reçu par voie orale une dose unique de 0,3, 1, 3, 6 ou 9 mg/kg de nifédipine ou de 2,5, 6 ou 7,5 mg/kg d'hydralazine (cinq animaux par groupe). La dose initiale a été suivie, pendant 10 semaines, d'une dose perorale quotidienne de 1, 3, 6 ou 9 mg/kg de nifédipine ou de 6 mg/kg d'hydralazine (cinq à sept animaux par groupe). Aucune modification de la tension artérielle n'a été observée après l'administration de 0,3 mg/kg de nifédipine et les doses de 1 et 3 mg/kg ont produit une baisse **maximale** de la tension artérielle une à quatre heures après l'administration. L'effet maximal des doses élevées (6 et 9 mg/kg) de nifédipine a été observé après 15 minutes et a duré légèrement plus longtemps avec la dose de 9 mg/kg. Aucun effet antihypertensif n'a été noté après l'administration de 2,5 mg/kg d'hydralazine. Une baisse importante de la tension artérielle a été observée après l'administration de 6 et de 7,5 mg/kg et l'effet maximal s'est produit après deux à quatre heures. Au cours de cette étude de dix semaines, les doses de 3 mg/kg/jour et plus de nifédipine ont produit des baisses marquées de la tension artérielle au cours de la première semaine et tout au long des semaines qui ont suivi, jusqu'à la cessation de l'administration. L'effet d'une dose de 9 mg/kg/jour de nifédipine a été comparable à celui d'une dose de 6 mg/kg/jour d'hydralazine.

### **ASPIRIN à 81 mg (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée)**

#### ***Effets sur les plaquettes : lien avec l'hémostase et la thrombose***

Les plaquettes jouent un important rôle dans l'hémostase normale et des données cliniques, pathologiques et expérimentales indiquent que leur agrégation peut jouer un rôle tout aussi important dans l'évolution de divers états pathologiques, dont l'accident vasculaire cérébral, la cardiopathie ischémique et l'infarctus du myocarde. ASPIRIN (comprimés d'acide acétylsalicylique) inhibe l'agrégation plaquettaire en acétylant de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire, ce qui inhibe la production des prostaglandines PGG<sub>2</sub> et PGH<sub>2</sub>, endoperoxydes précurseurs de la principale substance favorisant l'agrégation plaquettaire, la thromboxane A<sub>2</sub>, qui est aussi un puissant vasoconstricteur. Toutefois, ASPIRIN n'empêche ni l'adhésion des plaquettes aux parois des vaisseaux lésés ni la libération des granules qui contiennent ces plaquettes adhérentes. Comme elles sont anucléées, les plaquettes ne peuvent synthétiser de nouvelles molécules enzymatiques pour remplacer celles qui ont été inactivées, de sorte que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par ASPIRIN persiste durant toute la vie des plaquettes. L'administration de 20 à 40 mg d'AAS par jour à des volontaires en santé a réduit la production de thromboxane par les plaquettes, mais n'a que partiellement inhibé l'agrégation plaquettaire. Chez des patients qui avaient présenté un infarctus du myocarde, l'administration de 50 mg d'AAS par jour a eu les mêmes effets que celle de 324 mg par jour sur la production de thromboxane, l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement. D'autres études ont montré que des doses d'AAS de 40 à 325 mg par jour réduisaient la production de thromboxane d'au moins 80 %, mais il fallait une dose d'AAS d'au moins 80 mg par jour pour obtenir une inhibition cumulative maximale de la fonction thrombocytaire. L'effet protecteur d'ASPIRIN contre la thrombose ou l'athérosclérose expérimentale a été démontré dans plusieurs modèles animaux.

En plus d'inhiber la biosynthèse de la thromboxane A<sub>2</sub> par les plaquettes, ASPIRIN entrave la production de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) par les cellules endothéliales vasculaires, les endoperoxydes

mentionnés ci-dessus étant des précurseurs tant de la thromboxane A<sub>2</sub> que de la prostacycline. Comme la prostacycline est l'un des plus puissants antiagrégants plaquettaires et vasodilatateurs, il semble que l'interférence d'ASPIRIN avec les processus hémostatiques dépende de l'équilibre thromboxane-prostacycline. En fait, on a avancé que dans certaines conditions, de fortes doses d'ASPIRIN pourraient être thrombogènes. Cependant, contrairement aux plaquettes, les cellules endothéliales vasculaires sont capables de régénérer la cyclo-oxygénase dans un délai relativement court, de sorte que les doses thérapeutiques d'ASPIRIN inhibent probablement moins la production vasculaire de prostacycline que la production de thromboxane par les plaquettes. En fait, aucune donnée clinique n'indique que de fortes doses d'ASPIRIN entraînent une augmentation du risque de thromboembolie. En fait, c'est plutôt l'inverse qu'on a observé et, au cours d'une étude contrôlée, une dose d'AAS de 3,6 g par jour n'a pas produit de raccourcissement paradoxal du temps de saignement. Les plus faibles doses d'AAS rendent possible l'inhibition sélective de la synthèse de TxA<sub>2</sub> sans inhibition simultanée de la production de PGI<sub>2</sub>.

L'utilité d'ASPIRIN en présence d'un infarctus aigu du myocarde soupçonné a été étudiée au cours d'un important essai multicentrique mené auprès de plus de 17 000 patients. Après cinq semaines, le traitement par ASPIRIN avait réduit de 23 % le risque de mortalité vasculaire par rapport au placebo. Ce traitement produit 24 décès et 14 manifestations non vasculaires de moins pour 1000 patients traités. L'effet du délai entre l'apparition des symptômes et le début du traitement a aussi été examiné. Les chercheurs ont constaté que par rapport aux patients du groupe placebo, après cinq semaines, la réduction du risque de décès d'origine vasculaire était de 25 % chez les patients qui avaient commencé à prendre ASPIRIN peu après l'apparition des symptômes (de 0 à 4 heures) et de 21 % chez ceux qui avaient commencé plus tard (de 5 à 24 heures après l'apparition des symptômes). Le traitement hâtif par ASPIRIN a permis de sauver quatre vies de plus par tranche de 1000 patients que le traitement différé.

Un suivi de longue durée (jusqu'à dix ans) des patients ayant participé à cet essai a révélé que l'avantage à court terme d'ASPIRIN en ce qui a trait à la survie se maintenait à long terme et que cet avantage prolongé s'ajoutait à celui du traitement fibrinolytique.

L'utilité d'ASPIRIN pour la prévention secondaire des manifestations thrombotiques est démontrée par une analyse poussée d'un certain nombre d'essais cliniques menés auprès de patients qui présentaient déjà une maladie vasculaire quelconque (infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, AVC ou ischémie cérébrale transitoire). Dans l'ensemble, ces études montrent que la monothérapie par des doses d'AAS de 75 à 325 mg par jour a produit une réduction de 26 à 28 % de la fréquence globale des IM, AVC et décès d'origine vasculaire. Des études ayant comparé directement de faibles doses à de fortes doses (30 à 1200 mg/jour) ont indiqué que les effets indésirables gastro-intestinaux étaient significativement moins courants avec les faibles doses.

Au cours d'une étude menée auprès de patients subissant un pontage aorto-coronaire, le risque de décès a été de 1,3 % dans le groupe de patients qui avait reçu une dose d'ASPIRIN de 80 à 650 mg dans les 48 heures suivant la revascularisation, mais de 4,0 % dans celui qui n'avait pas reçu de traitement ( $p < 0,001$ ). L'incidence de l'infarctus du myocarde a été de 2,8 % dans le premier groupe par rapport à 5,4 % dans le second ( $p < 0,001$ ). Dans l'ensemble, les

manifestations fatales ou non ont été moins courantes dans le groupe traité par l'AAS (10,6 %) que dans le groupe non traité par l'AAS (18,6 %;  $p < 0,001$ ). Les chercheurs du *Perioperative Ischemia Research Group* (PIRG) ont conclu que l'administration d'ASPIRIN peu après un pontage aorto-coronaire est sans danger et associée à une réduction du risque de décès et de complications ischémiques touchant le cœur, le cerveau, les reins et le tube digestif. À des doses quotidiennes totales d'ASPIRIN inférieures à 325 mg, l'effet sur les manifestations fatales et non fatales n'était pas lié à la dose.

Récemment, l'efficacité d'ASPIRIN pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde et de l'AVC a fait l'objet de discussions. Deux importants essais avec répartition aléatoire, dont les résultats ont été publiés, ont été menés auprès de médecins de sexe masculin qui semblaient être en santé (22 000 aux États-Unis et 5000 au Royaume-Uni) pour évaluer l'utilisation prophylactique d'ASPIRIN. Dans un aperçu des résultats réunis de ces essais, les chercheurs principaux ont fait l'affirmation suivante :

« Ensemble, ces deux essais sur la prévention primaire démontrent qu'il y a une réduction d'environ un tiers de la fréquence des infarctus du myocarde non fatals et que cette réduction est significative ( $p < 0,0001$ ). »

Par contre, au cours des deux mêmes essais, il n'y a pas eu de réduction de la mortalité vasculaire globale et il a semblé y avoir une légère augmentation du risque d'AVC non fatal invalidant. Actuellement, les possibilités d'application à la population générale de ces résultats, obtenus dans une population choisie, sont controversées. En outre, la posologie optimale n'est toujours pas déterminée. Par conséquent, les chercheurs principaux ont fait l'affirmation suivante sur l'utilisation d'ASPIRIN pour la prévention primaire :

« [...] le médecin doit tenir compte du profil de risque cardiovasculaire du patient et mettre en balance les risques connus associés à ASPIRIN [...] et la réduction clairement établie de l'incidence d'un premier infarctus du myocarde. »

## **TOXICOLOGIE**

### **ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive)**

#### ***Toxicité aiguë***

Des signes de toxicité étaient habituellement observés cinq à dix minutes après l'administration par voie orale et immédiatement après l'administration par voie intraveineuse. Ces signes comprennent une réduction de la motilité spontanée et une apathie accompagnées d'une hausse de la fréquence respiratoire, habituellement observées aux doses inférieures et associées à des spasmes saltatoires et cloniques, à la cyanose et à la mort aux doses supérieures. Les autopsies ont révélé un œdème pulmonaire chez les rats et les chats.

**Tableau 10 – DL<sub>50</sub> au cours d'expériences chez des animaux**

Espèce	Éventail des doses (mg/kg)		DL <sub>50</sub> (mg/kg)	
	Voie orale	Voie intraveineuse	Voie orale	Voie intraveineuse
Souris	294-882	3-5	494 (421-572)	4.2 (3,8-4,6)
Rat	588-1323	10-25	1022 (950-1087)	15,5 (13,7-17,5)
Lapin	100-500	1-4	250-500	2-3
Chat	50-250	0,5-8	100	0,5-8
Chien	250-2000	0,5-3	> 250	2-3

### ***Toxicité subaiguë***

Chez les rats, des doses de nifédipine de 0,5 à 100 mg/kg/jour administrées par voie orale pendant 13 semaines n'ont pas entraîné d'effets indésirables significatifs.

L'administration de nifédipine à des chiens à raison de 0,5 à 50 mg/kg/jour pendant 13 semaines a donné des résultats semblables.

### ***Études de la toxicité chronique et du pouvoir carcinogène***

Des doses de 2,5, 20 et 100 mg/kg/jour de nifédipine ont été administrées par voie orale à des chiens pendant 52 semaines. Aucun signe d'atteinte toxique attribuable à la nifédipine n'a été relevé.

Au cours d'une étude de deux ans, la nifédipine a été ajoutée au régime alimentaire de rats et de rates à raison de 5 à 9, 29 à 39 et 156 à 210 mg/kg/jour. Dans le groupe recevant les doses les plus faibles, la nifédipine n'a pas eu d'effets toxiques. Les doses plus élevées ont causé des pertes pondérales importantes et liées à la dose. Une hausse de la mortalité a été notée dans le groupe recevant les doses de 156 à 210 mg/kg, particulièrement chez les femelles. L'examen anatomo-pathologique des animaux morts a révélé une hypotonie ou une atonie de la musculature de l'intestin grêle. Dans ce groupe, une hausse du poids des glandes surrénales des rats mâles a également été observée. Les examens histopathologiques n'ont révélé aucune lésion organique liée à l'administration du médicament.

À la fin de l'étude, tous les rats ont subi des examens histopathologiques portant sur l'oncogenèse. Même si l'incidence des tumeurs n'était pas inhabituelle chez les animaux qui avaient reçu les plus fortes doses, ce groupe a été considéré comme impropre à la comparaison avec les autres groupes en raison de son taux de mortalité élevé. On n'a pas relevé de différences significatives entre les animaux témoins et les deux groupes restants en ce qui concerne la fréquence, la nature et la localisation des tumeurs.

### ***Études du pouvoir mutagène***

Au cours du test de létalité dominante, l'administration de nifédipine par voie orale à des souris à raison de 100 mg/kg pendant cinq jours consécutifs n'a pas altéré le taux de fertilité ni la perte post-implantation.

Au cours du test du micronoyau, deux doses de 50 ou 100 mg/kg de nifédipine données par voie orale à des souris n'ont pas non plus produit d'effet mutagène. De plus, la formation des érythrocytes n'a pas été altérée, comme en témoignait le rapport érythrocytes polychromatiques:érythrocytes normochromatiques.

Au cours du test salmonella/microsome d'Ames, la nifédipine, employée à des doses atteignant 12 500 µg par boîte, n'a produit aucun effet bactériotoxique. De plus, on n'a noté aucune augmentation (liée à la dose et biologiquement significative) du nombre de mutants qui aurait porté ce nombre au double de celui du groupe témoin négatif.

### ***Études sur la reproduction***

Des souris, des rates et des lapines gravides ont reçu par voie orale 10, 30 et 100 mg/kg de nifédipine du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation.

Chez la souris, une hausse du nombre de résorptions fœtales a été observée aux doses de 30 et 100 mg/kg. Toutes les doses ont produit des malformations fœtales liées à la dose, telles que les fentes palatines et les déformations des côtes (les fentes palatines sont survenues chez 5 des 218 témoins, chez 13 des 190 souris ayant reçu 10 mg/kg, chez 22 des 112 ayant reçu 30 mg/kg et chez les 3 ayant reçu 100 mg/kg).

La dose de 30 mg/kg n'a pas été toxique pour les rates gravides, mais elle a causé une diminution du poids des fœtus et une hausse du nombre de pertes fœtales. La dose de 100 mg/kg a produit des malformations fœtales chez 20 % des femelles. Sur un total de 11 fœtus, 10 présentaient des malformations des pattes antérieures ou postérieures (ectrodactylie, oligodactylie et adactylie) et un présentait une grave malformation du sinciput.

Chez les lapines, une anorexie et une perte pondérale liées à la dose ont été notées pendant la période d'administration. Aux doses de 30 et 100 mg/kg, la réduction du nombre et du poids des petits et la hausse du nombre de pertes fœtales étaient évidentes.

Les expériences menées chez des guenons rhésus gravides recevant par voie orale des doses de nifédipine de 2 mg/kg/jour (un animal) ou de 6 mg/kg/jour (quatre animaux) n'ont pas révélé d'effets tératogènes. Les placentas de ces animaux n'étaient pas bien développés.

Les expériences prénatales et postnatales effectuées chez des rates recevant des doses quotidiennes de 3, 10, 30 et 100 mg/kg ont montré que la nifédipine causait un prolongement significatif de la période de gestation aux doses de 10 mg/kg et plus, ainsi qu'une diminution du nombre de petits. L'administration de doses de 30 mg/kg et plus a entravé le développement des nouveau-nés. Tous les petits issus du groupe recevant 100 mg/kg sont morts.

### **ASPIRIN à 81 mg**

Les signes cliniques et pathologiques d'intoxication par la prise orale de doses toxiques et létales d'AAS ont été largement décrits chez l'humain, mais beaucoup moins dans d'autres espèces.

### ***Toxicité aiguë***

La toxicité aiguë de l'AAS chez l'animal a été étudiée et analysée en détail par Boyd (20, 21). Chez le rat, les signes d'intoxication par des doses dans la gamme des doses létales sont attribuables à des degrés variables de gastro-entérite, d'hépatite, de néphrite, d'œdème pulmonaire, d'encéphalopathie et de collapsus, ainsi qu'à des effets toxiques mineurs sur d'autres organes et tissus. La mort est causée par des convulsions ou un collapsus cardiovasculaire. La principale différence entre les espèces semble être que les doses toxiques provoquent des vomissements chez l'homme, le chat et le chien, mais pas chez la souris, le rat et le lapin. Autrement, la réaction pathologique provoquée par les doses toxiques d'AAS est semblable dans toutes les espèces qui ont fait l'objet d'études de toxicité. La DL<sub>50</sub> aiguë par voie orale serait de plus de 1,0 g/kg chez l'homme, le chat et le chien, 0,92 g/kg chez la rate albinos, 1,48 g/kg chez le rat albinos, 1,19 g/kg chez le cobaye, 1,1 g/kg chez la souris et 1,8 g/kg chez le lapin.

### ***Toxicité chronique***

Des études de toxicité chronique ont été menées chez la souris et le rat. Chez des souris qui avaient reçu pendant un maximum d'un an des doses d'AAS de 2 à 20 fois la dose clinique maximale tolérée, il y a eu des effets néfastes liés à la dose sur la durée de survie moyenne, la taille des portées et le nombre de petits ayant survécu jusqu'au sevrage. Il n'y a pas semblé y avoir d'effet carcinogène.

Chez le rat albinos mâle, la DL<sub>50</sub> chronique par voie orale (100 jours) a été de 0,24 g/kg/jour. À cette dose quotidienne, l'AAS n'a produit ni anorexie ni perte de poids. Il a par contre produit polydipsie, acidurie, diurèse, somnolence, hyperreflexie, horripilation, respiration rapide et profonde et tachycardie; durant le deuxième mois, il a produit selles molles, épistaxis, sialorrhée, dacryorrhée et mort dans un coma hypothermique. À l'autopsie, on a observé une hypertrophie de l'estomac, une congestion rénale, une hépatite légère et une pneumopathie inflammatoire. Des effets tératogènes ont été observés chez les animaux qui avaient reçu des doses quasi létales, mais rien ne donne à penser que l'AAS soit tératogène chez l'homme.

## RÉFÉRENCES

1. Bayer. Monographie de produit d'ADALAT XL : Bayer Inc.; 12 août 2004.
2. Bayer. Monographie de produit d'ASPIRIN : Bayer Inc.; 5 octobre 2007.
3. Banzet O, Colin JN, Thibonnier M, Singlas E, Alexandre JM, Corvol P. Acute antihypertensive effect and pharmacokinetics of a tablet preparation of nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24(2):145-50.
4. Brennan F, Flanagan M, Blake S, Cannon P. Nifedipine in the treatment of hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25(6):713-5.
5. Bursztyn M, Grossman E, Rosenthal T. Long-acting nifedipine in moderate and severe hypertensive patients with serious concomitant diseases. *Am Heart J* 1985;110(1 Pt 1):96-101.
6. Hallin L, Andren L, Hansson L. Controlled trial of nifedipine and bendroflumethiazide in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5(6):1083-5.
7. Halperin AK, Cubeddu LX. The role of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Am Heart J* 1986;111(2):363-82.
8. Hornung RS, Gould BA, Jones RI, Sonecha T, Raftery EB. Nifedipine tablets for hypertension: a study using continuous ambulatory intra-arterial recording. *Postgrad Med J* 1983;59 Suppl 2:95-7.
9. Landmark K. Antihypertensive and metabolic effects of long-term therapy with nifedipine slow-release tablets. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7(1):12-7.
10. Lochner W, Braasch W, Kroneberg G, editors. 2<sup>nd</sup> International Adalat Symposium. New therapy of ischemic heart disease. New York: Springer-Verlag; 1975.
11. Myers MG, Leenen FH, Burns R, Frankel D. Nifedipine tablet vs. hydralazine in patients with persisting hypertension who receive combined diuretic and beta-blocker therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39(4):409-13.
12. Ochs HR, Ramsch KD, Verburg-Ochs B, Greenblatt DJ, Gerloff J. Nifedipine: kinetics and dynamics after single oral doses. *Klin Wochenschr* 1984;62(9):427-9.
13. Ohman KP, Weiner L, von Schenck H, Karlberg BE. Antihypertensive and metabolic effects of nifedipine and labetalol alone and in combination in primary hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29(2):149-54.
14. Puech P, Krebs R, editors. 4<sup>th</sup> international Adalat symposium. New therapy of ischemic heart disease. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980.

15. Toal CB. Efficacy of a low dose nifedipine GITS (20 mg) in patients with mild to moderate hypertension. *Can J Cardiol* 1997;13(10):921-7.
16. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351(9098):233-41.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
18. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet* 1991;338(8779):1345-9.
19. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993;24(8):1125-8.
20. Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. *Toxicology* 1959;1(3):229-39.
21. Boyd EM. Analgesic abuse: maximal tolerated daily doses of acetylsalicylic acid. *Can Med Assoc J* 1968;99(16):790-8.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr ADALAT® XL® PLUS

comprimés de nifédipine à libération progressive,  
norme de Bayer

comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée  
USP

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ADALAT XL PLUS et est destiné aux consommateurs. Comme ce feuillet est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur ADALAT XL PLUS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Emploi du médicament :

La boîte contient deux médicaments, soit ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive) et ASPIRIN à 81 mg (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée), ayant des emplois différents.

#### *Hypertension (ADALAT XL)*

La pression artérielle est mesurée par deux chiffres : la pression systolique et la pression diastolique. La pression systolique (premier chiffre) désigne la pression maximum pendant la contraction du muscle cardiaque. La pression diastolique (second chiffre) désigne la pression au repos, soit entre les battements du cœur.

Chez l'adulte, on considère normales une pression systolique de moins de 120 mm Hg et une pression diastolique de moins de 80 mm Hg. On parle d'hypertension quand la pression systolique est de plus de 139 mm Hg et la pression diastolique est de plus de 89 mm Hg.

ADALAT XL peut servir à la maîtrise de l'hypertension légère ou modérée.

#### *Prévention d'une première crise cardiaque non fatale (ASPIRIN à 81 mg)*

Votre médecin pourrait vous recommander de prendre ASPIRIN à 81 mg pour réduire le risque d'une première crise cardiaque non fatale si vous risquez de faire une crise cardiaque. Rien ne donne à penser que ce médicament réduit le risque d'une première crise cardiaque fatale ou d'un premier AVC (fatal ou non), non plus que le risque de décès attribuable à un trouble cardiovasculaire quelconque. Votre médecin

mettra en balance l'avantage possible du médicament et le risque possible d'hémorragie de l'estomac et d'AVC. Les facteurs qui accroissent le risque comprennent pression sanguine élevée, taux de cholestérol élevé, diabète, antécédents familiaux de maladie du cœur, âge avancé, surpoids et tabagisme. Vous devez suivre à la lettre les directives de votre médecin. Ne manquez pas d'informer votre médecin si vous avez l'intention de cesser de prendre ce médicament.

#### *Prévention d'une seconde crise cardiaque ou d'un second AVC (ASPIRIN à 81 mg)*

Votre médecin pourrait vous recommander de prendre ASPIRIN à 81 mg chaque jour pour la prévention d'une seconde crise cardiaque ou d'un second AVC. Quand vous avez déjà fait une crise cardiaque ou un AVC, vous êtes plus susceptible d'en faire un autre. Il se peut aussi que vous risquiez d'avoir une maladie cardiaque ou un AVC parce que vous faites de l'embonpoint, fumez, avez un mode de vie sédentaire, avez une pression sanguine élevée, êtes stressé ou avez un taux de cholestérol sanguin élevé.

En suivant les directives de votre médecin à propos de la prise d'ASPIRIN à 81 mg ainsi qu'en changeant votre alimentation, en faisant de l'exercice et en apportant les autres modifications à votre mode de vie que votre médecin peut vous prescrire, vous risquerez moins de faire une seconde crise cardiaque ou un second AVC. En cas de difficultés, communiquez toujours avec votre médecin.

#### Effet du médicament :

ADALAT XL maîtrise l'hypertension. C'est un médicament appelé inhibiteur calcique. On comprend mal comment ADALAT XL réduit la pression sanguine, mais on croit que c'est en élargissant et en décontractant les vaisseaux sanguins.

ASPIRIN à 81 mg fait partie d'un groupe de médicaments appelé antiagrégants plaquettaires. Les plaquettes sont de très petites cellules sanguines – elles sont plus petites que les globules rouges et blancs – qui s'agrègent pendant la coagulation sanguine. En prévenant cette agrégation, les antiagrégants plaquettaires réduisent les chances de formation de caillots sanguins (un processus appelé thrombose).

#### Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser :

Vous ne devez pas prendre ADALAT XL PLUS dans les situations suivantes :

- vous avez déjà présenté une réaction allergique à la nifédipine, à l'acide acétylsalicylique (AAS) ou à un des ingrédients non médicinaux
- vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous êtes en âge de procréation

- vous souffrez d'hypotension grave
- vous prenez de la rifampicine
- vous prenez 15 mg de méthotrexate par semaine ou plus
- vous avez des antécédents d'asthme provoqué par la prise d'AAS ou de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- vous êtes particulièrement exposé aux saignements (trouble appelé diathèse hémorragique)
- vous avez un ulcère de l'estomac ou d'une autre partie du tube digestif
- vous êtes porteur d'une poche de Kock (réservoir formé dans l'abdomen avec une partie du gros intestin, qui est vidé au moyen d'un tube ou cathéter inséré dans la paroi abdominale).

Voir aussi **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**.

#### **Ingrédients médicinaux :**

ADALAT XL PLUS contient deux médicaments : ADALAT XL, qui contient de la nifédipine, et ASPIRIN à 81 mg, qui contient de l'acide acétylsalicylique (AAS).

#### **Ingrédients non médicinaux :**

ADALAT XL contient aussi les ingrédients suivants : acétate de cellulose, chlorure de sodium, dioxyde de titane, gomme-laque pharmaceutique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de polyéthylène, oxyde magnétique de fer synthétique, polyéthylène glycol 3350, propylène glycol et stéarate de magnésium.

ASPIRIN à 81 mg contient aussi les ingrédients suivants : amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé, bleu FD&C n° 1, bleu FD&C n° 2, cellulose en poudre, cellulose microcristalline, cire de carnauba, copolymère d'acide méthacrylique, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gomme-laque, hypromellose, laurylsulfate de sodium, monohydrate de lactose, polysorbate 80, propylène glycol et triacétine.

#### **Formes posologiques :**

Le principe actif du comprimé ADALAT XL est contenu dans une enveloppe non absorbable qui libère lentement le médicament afin que l'organisme puisse l'absorber.

Les comprimés ASPIRIN à 81 mg ont un enrobage spécial, appelé *enrobage gastro-résistant*, qui permet aux comprimés d'atteindre l'intestin sans se dissoudre dans l'estomac. Comme les comprimés se dissolvent dans l'intestin plutôt que dans l'estomac, les personnes dont l'estomac est sensible risquent moins d'avoir l'estomac dérangé.

ADALAT XL PLUS est un emballage commode qui contient des comprimés ADALAT XL à 20, 30 ou 60 mg et des comprimés ASPIRIN à 81 mg. Les comprimés sont placés côte à côte dans des plaquettes alvéolées transparentes. Les comprimés ronds ADALAT XL sont vieux rose et les comprimés ASPIRIN à 81 mg sont bleu pâle.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Les réactions au médicament que contient ADALAT XL varient d'une personne à l'autre. Le médicament peut réduire votre capacité de conduire ou d'actionner une machine, surtout au début du traitement, au moment de la modification du traitement médicamenteux ou si vous consommez de l'alcool.

Votre médecin vous aura posé de nombreuses questions sur votre santé, votre mode de vie et les médicaments que vous prenez avant de recommander ADALAT XL PLUS. Il est très important que vous répondiez à toutes ses questions.

Avant de prendre ADALAT XL PLUS, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou vous allaitez
- vous souffrez d'asthme, d'insuffisance cardiaque, de troubles d'estomac, d'un ulcère gastro-duodéal, d'une maladie du foie, d'une maladie des reins, d'anémie grave ou de coronaropathie
- vous avez récemment eu une crise cardiaque ou souffrez d'un trouble cardiaque appelé sténose aortique (rétrécissement d'une valvule cardiaque)
- vous avez des antécédents d'anomalie de la coagulation sanguine ou prenez un anticoagulant
- vous devez subir une chirurgie dans les cinq à sept prochains jours
- vous êtes allergique aux salicylates
- vous prenez régulièrement de l'ibuprofène, car la prise quotidienne prolongée d'ibuprofène peut entraver les effets préventifs de l'AAS à libération prolongée que contient ADALAT XL PLUS
- vous prenez d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

**RAPPEL :** Ce produit n'est pas recommandé pour les enfants ou les adolescents.

#### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Il peut y avoir des interactions entre certains médicaments et ADALAT XL PLUS. Dites au professionnel de la santé quels autres médicaments (soit médicaments en vente libre, vitamines et herbes médicinales) vous prenez.

Si vous avez oublié de dire à votre médecin que vous prenez un des médicaments ci-dessous, téléphonez à votre médecin ou à

un pharmacien avant de prendre ADALAT XL PLUS (ou tout autre médicament) :

- anti-inflammatoires
- anticonvulsivants
- antidiabétiques
- antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole ou fluconazole)
- anticoagulants
- cyclosporine
- carbamazépine
- cimétidine
- diltiazem
- digoxine
- érythromycine
- fluoxétine
- médicament contre la goutte
- inhibiteurs de la protéase du VIH (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir ou amprénavir)
- ibuprofène (Advil® ou Motrin®) ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- médicaments contenant un salicylate et de l'acétaminophène
- néfazodone
- phénobarbital
- phénytoïne
- quinidine
- quinupristine/dalfopristine
- tacrolimus
- rifampicine
- acide valproïque.

## UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

### Dose habituelle

Votre médecin vous dira à quelle dose et à quelle fréquence prendre ce médicament. Le médecin pourrait devoir modifier la dose du médicament plusieurs fois pour déterminer celle qui vous convient le mieux. Suivez à la lettre le plan de traitement de votre médecin afin d'obtenir et de maintenir la pression sanguine visée. N'augmentez ni la dose ni la fréquence des prises prescrites par votre médecin.

La dose habituelle d'ADALAT XL PLUS est d'un comprimé ADALAT XL (comprimé vieux rose) et un comprimé ASPIRIN à 81 mg (comprimé bleu) par jour. Vous devez toujours prendre les comprimés à la même heure, ce qui vous aidera à ne pas oublier de les prendre.

Vous devez de préférence prendre les deux comprimés après un repas, avec beaucoup de liquide.

Vous ne devez jamais cesser de vous-même de prendre un médicament. Si un médicament vous pose un problème, adressez-vous toujours à votre médecin.

Vous devez prendre les comprimés ADALAT XL et ASPIRIN à 81 mg sans les croquer. Vous ne devez pas les fractionner ni les écraser, car cela peut provoquer la libération immédiate d'une forte dose de médicament et pourrait accroître le risque de dérangement d'estomac en raison de la perte de l'enrobage protecteur du comprimé.

Le médicament du comprimé ADALAT XL est contenu dans une enveloppe non absorbable qui libère lentement le médicament pendant 18 heures pour permettre à l'organisme de l'absorber. Une fois l'absorption terminée, le comprimé vide est excrété dans les selles : cela est normal et ne doit pas vous inquiéter.

ASPIRIN à 81 mg contient une dose d'AAS plus faible que celle nécessaire pour le soulagement des maux de tête ou d'autres types de douleur, et le médicament ne ressemble pas à d'autres analgésiques comme l'acétaminophène (Tylenol®) et l'ibuprofène (Advil®). Votre médecin ou un pharmacien peut vous renseigner sur les autres produits de la marque ASPIRIN (ou sur d'autres analgésiques, comme l'acétaminophène ou l'ibuprofène), ainsi que sur la dose nécessaire pour le soulagement des maux de tête, de la fièvre et de la douleur arthritique. Consultez toujours votre médecin ou un pharmacien avant de prendre d'autres médicaments.

Les patients qui prennent ce médicament NE DOIVENT PAS manger de pamplemousses ni boire de jus de pamplemousse.

Voir aussi **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT : Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser et EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE** .

### Dose oubliée

Si vous avez sauté ou oublié une dose, prenez-la dès que possible. S'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu. Si vous avez oublié une dose, vous ne devez pas augmenter la dose suivante, sauf indication contraire du médecin.

### Surdosage

En cas de surdosage accidentel, appelez sur-le-champ un médecin ou un centre antipoison, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

ADALAT XL PLUS peut avoir des effets secondaires indésirables. Les effets secondaires les plus fréquents comprennent l'enflure des tissus (œdème), les maux de tête, les douleurs thoraciques (angine de poitrine), les étourdissements, les nausées et la constipation.

Appelez votre médecin si vous présentez un des effets secondaires suivants :

- nausées
- vomissements
- perte d'audition, dont tintement ou bourdonnement d'oreilles.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Respiration sifflante ou difficultés respiratoires			✓
	Oppression thoracique			✓
	Crampes abdominales	✓		
	Vomissements graves		✓	
	Diarrhée grave		✓	
	Battements de cœur irréguliers			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Selles noires		✓	
	Irritation de l'estomac	✓		
	Saignements ou bleus inhabituels		✓	
	Réactions allergiques : difficulté à respirer ou à avaler, éruption cutanée ou urticaire (rougeur, démangeaisons intenses et sensation de brûlure), enflure du visage, de la gorge, de la langue, des lèvres, des yeux, des mains, des pieds, des chevilles ou de la partie inférieure des jambes			✓

*Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par ADALAT XL PLUS, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conservez ADALAT XL PLUS à température ambiante (15 à 30 °C) et ne l'exposez pas à la lumière ni à l'humidité.

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants et ne partagez jamais vos médicaments avec personne.

Demandez à un pharmacien, à votre médecin ou à un pourvoyeur de soins comment jeter les médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS****Programme Canada Vigilance**

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

- Rendez-vous sur le site [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).
- Composez sans frais le 1-866-234-2345.
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :

sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou par la poste :

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

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Bayer Inc.**

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer Bayer Inc. d'une des trois façons ci-dessous.

- Téléphone sans frais : 1-800-265-7382
- Courriel : [canada.medinfo@bayer.com](mailto:canada.medinfo@bayer.com)
- Courrier : Bayer Inc.  
77 Belfield Road  
Toronto (Ontario)  
M9W 1G6  
Canada

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Bayer Inc. ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec votre professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel ([canada.medinfo@bayer.com](mailto:canada.medinfo@bayer.com)).

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec le commanditaire au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique donnés ci-dessus.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Bayer Inc.  
77 Belfield Road  
Toronto (Ontario) M9W 1G6  
Canada

Dernière révision : 13 août 2012

© 2012, Bayer Inc.

® ADALAT, Bayer, la croix Bayer et ASPIRIN sont des marques déposées de Bayer AG utilisées sous licence par Bayer Inc. XL est une marque déposée de Bayer Inc. propre à la nifédipine à prise quotidienne unique. Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.