

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE**

Comprimés de nifédipine à libération progressive

20 mg, 30 mg et 60 mg

USP

Antiangineux/Antihypertenseur

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date de révision : le 22 décembre 2017

N° de contrôle : 195515

## 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.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	25
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	26
RANGEMENT ET STABILITÉ .....	30
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	30
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>33</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	33
ESSAIS CLINIQUES .....	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	40
TOXICOLOGIE .....	42
RÉFÉRENCES .....	45
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>47</b>

**Pr MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE**

Comprimés de nifédipine à libération progressive

20 mg, 30 mg et 60 mg

USP

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Tableau 1 – Renseignements sommaires sur le produit

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
orale	comprimés à libération progressive / 20 mg, 30 mg et 60 mg	<p><b>20 mg :</b> acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdale, AD&amp;C bleu n° 1, oxyde de fer, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, polydextrose, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène, propylèneglycol, chlorure de sodium, fumarate de stéaryle sodique et dioxyde de titane.</p> <p><b>30 mg et 60 mg :</b> acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdale, triacétate de glycérol, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène, polysorbate, povidone, propylèneglycol, chlorure de sodium et dioxyde de titane.</p>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (comprimés de nifédipine à libération progressive) est indiqué pour le traitement des troubles ci-dessous :

## **Angine de poitrine stable chronique**

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (comprimés de nifédipine à libération progressive) est indiqué pour le traitement de l'angine de poitrine stable chronique (angine associée à l'effort) sans manifestation d'angiospasme chez les patients qui continuent de présenter des symptômes malgré la prise de doses suffisantes de bêta-bloquants, de dérivés nitrés ou des deux, ou qui ne peuvent tolérer ces médicaments.

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut être administré en association aux bêta-bloquants chez les patients qui présentent une angine de poitrine stable chronique, mais les données actuelles ne permettent pas de prédire en toute confiance les effets d'un traitement d'association, surtout en présence d'une altération de la fonction ventriculaire gauche ou de troubles de la conduction cardiaque. Au moment d'amorcer un tel traitement d'association, il faut surveiller étroitement la tension artérielle puisque les effets conjugués des médicaments peuvent produire une grave hypotension (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **Hypertension**

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE doit normalement être administré aux patients chez qui le traitement par un diurétique ou un bêta-bloquant a été inefficace ou a produit des effets indésirables inacceptables.

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut aussi être administré comme traitement initial aux patients chez qui les diurétiques ou les bêta-bloquants sont contre-indiqués ou qui sont atteints d'affections en présence desquelles les diurétiques ou les bêta-bloquants entraînent souvent des effets indésirables graves.

L'association des comprimés de nifédipine à libération progressive à un diurétique s'est révélée compatible et un effet antihypertensif additif a été constaté. On a démontré que l'administration concomitante de faibles doses des comprimés de nifédipine à libération progressive et d'énalapril accentuait l'effet antihypertensif sans causer davantage d'effets indésirables que la monothérapie par l'un ou l'autre des médicaments.

L'innocuité de l'administration concomitante des comprimés de nifédipine à libération progressive et d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie.

## **CONTRE-INDICATIONS**

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (comprimés de nifédipine à libération progressive) est contre indiqué chez les personnes suivantes :

- Femmes enceintes, qui allaitent ou qui sont susceptibles de concevoir. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation ont été signalés chez les animaux. 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 **TOXICOLOGIE – Toxicologie de la reproduction**).

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la nifédipine ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- patients qui présentent une hypersensibilité connue à d'autres inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines, en raison du risque théorique de réactivité croisée.
- Patients qui présentent une hypotension grave ou un collapsus cardiovasculaire.
- Patients qui prennent la rifampicine, car celle-ci peut, en raison de l'induction enzymatique, produire une insuffisance des concentrations plasmatiques de nifédipine.
- Patients qui portent une poche de Kock (iléostomie après une proctocolectomie).
- MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE ne doit pas être administré aux patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE ne doit pas être administré aux patients atteints de troubles gastrointestinaux obstructifs graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Appareil cardiovasculaire**

On n'a pas établi l'innocuité des comprimés de nifédipine à libération prolongée chez les patients atteints d'hypertension maligne.

### ***Hypotension excessive chez les angineux***

Comme MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (comprimés de nifédipine à libération progressive) abaisse la résistance vasculaire périphérique et la tension artérielle, il 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.

Il faut tenir compte des renseignements suivants chez les patients qui sont traités à la fois pour l'hypertension et pour l'angine de poitrine.

### ***Intensification de l'angine de poitrine 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 des comprimés de nifédipine à libération progressive dans les cas d'infarctus aigu du myocarde, on ne peut écarter la possibilité que MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE 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 MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE 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 MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE.

### ***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. MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE doit donc être administré avec prudence dans les cas d'insuffisance cardiaque grave. Une insuffisance cardiaque s'est rarement manifestée après la mise en route du traitement par la nifédipine chez des patients prenant un bêta-bloquant.

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 MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE avec prudence à ces patients.

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

Comme MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (comprimés de nifédipine à libération progressive) 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.

### ***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 les comprimés de nifédipine à libération progressive (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). 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***

Puisque le système de libération de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE contient un matériau non déformable, il faut administrer MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE 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 des comprimés de nifédipine à libération progressive 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. On doit utiliser MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE avec prudence chez les patients atteints de maladie intestinale inflammatoire ou de maladie de Crohn, qui ont des antécédents d'obstruction gastro-intestinale ou oesophagienne ou dont la lumière gastro-intestinale est rétrécie.

Quand du bariure est employé comme produit de contraste pour la radiographie, MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut entraîner l'obtention de résultats faussement positifs (p. ex. défaut de remplissage pris à tort pour un polype).

## **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***

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Il n'y a pas d'études convenables ni bien contrôlées sur l'administration des comprimés de nifédipine à libération progressive à 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**).

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

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

### ***Enfants (< 18 ans)***

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de nifédipine à libération progressive chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### ***Personnes âgées***

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE doit être administré avec prudence aux personnes âgées, surtout celles qui ont des antécédents d'hypotension ou d'insuffisance vasculaire cérébrale.

### ***Patients diabétiques***

L'administration de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à des patients diabétiques peut nécessiter une adaptation du traitement antidiabétique.

### ***Insuffisance hépatique***



Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE doit être administré avec prudence et il peut être nécessaire de réduire la dose (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières : Insuffisance hépatique). Une surveillance étroite de la réponse et de l'effet métabolique s'impose.

On n'a pas étudié la pharmacocinétique d'nifédipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Comme il n'y a pas de comprimé nifédipine à moins de 20 mg pour ajuster la dose à la hausse chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Dose recommandée et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique : Populations particulières, Insuffisance hépatique**).

### **Utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4**

L'utilisation de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE avec des médicaments qui entraînent une puissante inhibition de l'isoenzyme CYP 3A4, tels que le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut accroître les taux plasmatiques de nifédipine et les effets indésirables graves qui y sont associés (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Il faut éviter d'administrer ces médicaments en concomitante.

Au cours d'une étude d'observation, on a signalé une plus grande augmentation du risque d'hospitalisation pour des lésions rénales aiguës lorsque la nifédipine a été administrée avec la clarithromycine chez des patients âgés (> 65 ans) que lorsqu'elle a été administrée avec l'azithromycine (rapport de cote de la nifédipine : 5,33 [IC à 95 % : 3,39 à 8,38]).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

Comme MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est un vasodilatateur des artères et des artérols, 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**).

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Les données sur l'innocuité issues des essais cliniques, de la pharmacovigilance et d'autres sources sont présentées et analysées ci-dessous. La fréquence des réactions indésirables est tirée de l'analyse des essais cliniques.

Les réactions indésirables au médicament (RIM) les plus courantes sont les maux de tête, l'œdème, la vasodilatation et la constipation. Aucune de ces RIM n'est jugée grave.

Les RIM les plus graves ayant été signalées sont l'agranulocytose, la leucopénie et la nécrolyse épidermique toxique. Ces RIM, signalées dans le cadre de la pharmacovigilance, exigent une intervention médicale immédiate.

L'angine de poitrine (douleur thoracique) (RIM courante) et l'occlusion intestinale (fréquence inconnue) exigent une intervention médicale immédiate.

L'hypotension, la syncope (RIM peu courantes [ $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ])) et l'œdème de Quincke (fréquence inconnue) exigent une intervention médicale immédiate.

Des réactions allergiques (RIM peu courante) sont associées à la nifédipine et peuvent exiger une intervention médicale immédiate.

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

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

Des effets indésirables ont été signalés chez 30 % des 257 patients souffrant d'angine de poitrine stable chronique traités par les comprimés de nifédipine à libération progressive 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 cardiovasculaire : 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, hypercinésie.

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 : rash, prurit.

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

### ***Hypertension***

Des effets indésirables ont été signalés chez 54 % des 661 hypertendus traités par les comprimés de nifédipine à libération progressive 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 les comprimés de nifédipine à libération progressive ont été l'œdème, qui était proportionnel à la dose et qui survenait 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 cardiovasculaire : 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, larmoiement anormal, dysgueusie, conjonctivite, acouphène.

Peau : rash (2,3 %), prurit (1,1 %), rash érythémateux, 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.

### **Anomalies des épreuves sanguines et biologiques**

Dans de rares cas, des élévations généralement passagères mais parfois importantes des enzymes telles que la créatine phosphokinase (CPK), la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT) et la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT) 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 été signalés.

Une hausse (5,4 %) des taux moyens des phosphatases alcalines a été notée chez les patients traités par les comprimés de nifédipine à libération progressive. 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 les comprimés de nifédipine à libération progressive et ne prenant pas de 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 les comprimés de nifédipine à libération progressive est incertain dans la majorité des cas, mais parfois probable.

### **Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation**

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 chez des patients traités par la nifédipine. 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, occlusion intestinale et bézoards.

Une étude de pharmacovigilance ouverte non randomisée (EXACT) a été menée auprès de 1700 patients présentant une hypertension artérielle légère ou modérée avec le concours d'omnipraticiens de partout au Canada. Les patients étaient inscrits à l'étude s'ils avaient déjà reçu un traitement antihypertensif par un seul médicament ou par une association de deux médicaments, et si leur médecin était d'avis que la monothérapie par les comprimés de nifédipine à libération progressive leur convenait. Les patients devaient d'abord recevoir les comprimés de nifédipine à libération progressive à 30 mg. Après trois ou six semaines de traitement par les comprimés de nifédipine à libération progressive à 30 mg, si la tension artérielle n'était pas maîtrisée (c.-à-d. tension diastolique en position assise > 95 mm Hg), le médecin pouvait à sa discrétion faire passer le patient à les comprimés de nifédipine à libération progressive à 60 mg.

Douze patients ont reçu les comprimés de nifédipine à libération progressive à 60 mg dès le départ. Le suivi des patients a duré 20 semaines. Des effets indésirables ont été signalés par 605 des 1700 patients (35,6 %). Ces effets sont typiques de ceux causés par les inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines (œdème, maux de tête, étourdissements) et sont liés aux propriétés vasodilatatrices de cette famille de médicaments.

Le tableau qui suit donne les effets indésirables qui sont survenus avec une fréquence  $\geq 1$  % au cours de cette étude de 20 semaines.

**Tableau 2 – Sommaire des effets indésirables dont la fréquence a été d'au moins 1 % au cours d'une étude de pharmacovigilance (EXACT)**

Effet indésirable	Tous les patients (n = 1700)
-------------------	------------------------------

	<b>%</b>	<b>(n)</b>
<b>Patients ayant présenté au moins un effet indésirable</b>	35,6	(605)
<b>Maux de tête</b>	12,2	(207)
<b>Œdème périphérique</b>	8,1	(137)
<b>Étourdissements</b>	2,9	(50)
<b>Asthénie</b>	2,8	(48)
<b>Vasodilatation</b>	2,5	(43)
<b>Constipation</b>	2,4	(40)
<b>Palpitations</b>	1,7	(29)
<b>Nausées</b>	1,5	(26)
<b>Anxiété</b>	1,2	(20)
<b>Dyspepsie</b>	1,1	(18)
<b>Insomnie</b>	1,1	(18)
<b>Tachycardie</b>	1,0	(17)

Le tableau qui suit précise le moment de la survenue des effets indésirables énumérés au tableau précédent. La majorité d'entre eux sont survenus pendant les trois premières semaines du traitement par les comprimés de nifédipine à libération progressive. Le taux d'incidence des effets indésirables a diminué de façon continue au cours du traitement par les comprimés de nifédipine à libération progressive.

## Moment de la survenue des effets indésirables

**Tableau 3 – Moment de la survenue des effets indésirables dont la fréquence a été d’au moins 1 % au cours d’une étude de pharmacovigilance (EXACT)**

Effet indésirable	Inconnu		0 à 3 semaines		3 à 6 semaines		6 à 12 semaines		12 à 20 semaines	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Maux de tête	7	(0.7)	148	(13.8)	41	(3.8)	22	(2.1)	6	(0.6)
Œdème périphérique	2	(0.2)	56	(5.2)	42	(3.9)	33	(3.1)	18	(1.7)
Étourdissements	2	(0.2)	27	(2.5)	11	(1.0)	7	(0.7)	4	(0.4)
Asthénie	2	(0.2)	23	(2.1)	15	(1.4)	9	(0.8)	0	(0)
Vasodilatation	2	(0.2)	27	(2.5)	5	(0.5)	4	(0.4)	6	(0.6)
Constipation	0	(0)	25	(2.3)	8	(0.7)	5	(0.5)	3	(0.3)
Palpitations	1	(0.1)	17	(1.6)	6	(0.6)	2	(0.2)	4	(0.4)
Nausées	0	(0)	21	(2.0)	4	(0.4)	2	(0.2)	0	(0)
Anxiété	2	(0.2)	5	(0.5)	6	(0.6)	2	(0.2)	6	(0.6)
Dyspepsie	1	(0.1)	5	(0.5)	5	(0.5)	5	(0.5)	2	(0.2)
Insomnie	1	(0.1)	6	(0.6)	3	(0.3)	3	(0.3)	6	(0.6)
Tachycardie	1	(0.1)	5	(0.5)	3	(0.3)	6	(0.6)	3	(0.3)

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

#### *Aperçu*

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 sont biotransformés par le système du cytochrome P450, 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.

#### *Substrats enzymatiques du cytochrome P450*

Les médicaments qui sont biotransformés par le système du cytochrome P450 sont, entre autres, les benzodiazépines, le cisapride, le tacrolimus, l’imipramine, la propafénone, la terfénadine et la warfarine (voir Tableau 4).

### ***Inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450***

Les médicaments qui inhibent le système du cytochrome P450 sont, entre autres, les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole), la cimétidine, la clarithromycine, la cyclosporine, l'érythromycine, la fluoxétine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), la néfazodone et la quinidine. On a montré que les inhibiteurs enzymatiques du système du cytochrome P450 3A4 augmentaient les concentrations plasmatiques de nifédipine (voir Tableau 4).

### ***Inducteurs enzymatiques du cytochrome P450***

On a montré que les inducteurs enzymatiques du système du cytochrome P450 3A4, par exemple le millepertuis commun (voir **Interactions médicament-herbe médicinale**), le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine, réduisaient les concentrations plasmatiques de nifédipine (voir Tableau 4).

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Dénomination commune		Réf.	Effet	Commentaire
Substrats du CYP3A4	Substrats du CYP3A4 (p. ex. cisapride, tacrolimus, benzodiazépines, imipramine, propafénone, terfénadine, warfarine)	S/O	Quand ils sont administrés avec la nifédipine, les substrats enzymatiques du P450 3A4 (CYP3A4), peuvent agir comme des inhibiteurs du CYP3A4 et augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine.	Une modification de la dose et une surveillance pourraient être nécessaires.
	Cisapride	EC	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.
	Tacrolimus	É	On a montré que le tacrolimus était métabolisé par le système du cytochrome P450 3A4. Les données indiquent que dans certains cas, la dose de tacrolimus peut être réduite quand le	Quand les deux médicaments sont administrés en même temps, il faut surveiller les concentrations plasmatiques de tacrolimus et, au



Dénomination commune		Réf.	Effet	Commentaire
			médicament est administré avec la nifédipine.	besoin, envisager une réduction de la dose de tacrolimus.
Inhibiteurs du CYP3A4	Inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. antifongiques azolés [kétoconazole, itraconazole, fluconazole], cimétidine, cyclosporine, érythromycine, fluoxétine, inhibiteurs de la protéase du VIH, néfazodone, quinidine)	S/O	On a montré que les inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 augmentaient les concentrations plasmatiques de nifédipine et, par conséquent, l'effet hypotensif de la nifédipine.	Une modification de la dose et une surveillance pourraient être nécessaires. L'administration concomitante de nifédipine et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 est à éviter.
	Antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole)	T	On n'a pas encore mené d'étude structurée sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et certains antifongiques azolés. On sait que les médicaments de cette classe inhibent le système du cytochrome P450 3A4.	On ne peut exclure la possibilité que la prise concomitante de comprimés de nifédipine et d'antifongique azolés produise une augmentation considérable de la biodisponibilité systémique de la nifédipine en raison de la réduction du métabolisme de premier passage.
	Cimétidine et ranitidine	EC	Des études pharmacocinétiques ont démontré que l'administration concomitante de nifédipine et de cimétidine ou de ranitidine augmente de façon significative les concentrations plasmatiques de nifédipine (d'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 modification de la dose de nifédipine peut être nécessaire.
	Diltiazem	EC	Le diltiazem réduit	Quand on associe le

Dénomination commune		Réf.	Effet	Commentaire
			l'élimination de la nifédipine.	diltiazem et la nifédipine, il faut faire preuve de prudence et envisager une réduction de la dose de nifédipine.
	Érythromycine	T	On n'a pas mené d'étude pour déterminer s'il y avait des interactions entre la nifédipine et les antibiotiques de la famille des macrolides. Certains de ces antibiotiques sont des inhibiteurs connus du métabolisme d'autres médicaments médié par le cytochrome P450 3A4.	On ne peut exclure la possibilité que l'administration concomitante des deux médicaments augmente les concentrations plasmatiques de nifédipine.
	Clarithromycine	T	On n'a pas encore mené d'étude clinique sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et la clarithromycine. Chez des patients âgés (> 65 ans), il semble que l'administration concomitante de nifédipine et de clarithromycine ait été associée à une incidence accrue de lésions rénales aiguës ayant requis une hospitalisation et ayant pu être causées par une augmentation des réactions hypotensives.	Éviter d'administrer en concomitance.
	Fluoxétine	T	On n'a pas encore mené d'étude clinique sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et la fluoxétine. On a montré qu'in vitro, la fluoxétine inhibait le métabolisme de la nifédipine médié par le cytochrome P450 3A4.	On ne peut exclure la possibilité que l'administration concomitante des deux médicaments augmente les concentrations plasmatiques de nifédipine.
	Inhibiteurs de la protéase	T	On n'a pas encore mené	On ne peut exclure

Dénomination commune		Réf.	Effet	Commentaire
	du VIH		d'étude clinique sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et certains inhibiteurs de la protéase du VIH. Les médicaments de cette classe sont des inhibiteurs connus du système du cytochrome P450 3A4. On a aussi montré qu'in vitro, les médicaments de cette classe inhibaient le métabolisme de la nifédipine médié par le cytochrome P450 3A4.	la possibilité que la prise concomitante de nifédipine et d'inhibiteurs de la protéase du VIH produise une augmentation considérable des concentrations plasmatiques de nifédipine en raison de la réduction du métabolisme de premier passage et d'une réduction de l'élimination.
	Néfazodone	T	On n'a pas encore mené d'étude clinique sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et la néfazodone. La néfazodone est un inhibiteur connu du métabolisme d'autres médicaments médié par le cytochrome P450 3A4.	On ne peut donc exclure la possibilité que l'administration concomitante des deux médicaments augmente les concentrations plasmatiques de nifédipine.
	Quinidine	EC	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 marqué. 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. Chez certains patients, il y a eu une augmentation des concentrations de quinidine à l'arrêt du traitement par la	Chez les patients prenant simultanément la nifédipine et la quinidine ou à qui on a cessé d'administrer de la nifédipine tout en poursuivant le traitement par la quinidine, il faut exercer une surveillance étroite, entre autres par le dosage des concentrations plasmatiques de quinidine. Il faut envisager une adaptation de la

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		nifédipine.	posologie.
Quinupristine/dalfopristine	EC	L'administration concomitante de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine peut augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine.	Quand la quinupristine ou la dalfopristine est associée à la nifédipine, il faut surveiller la tension artérielle et, au besoin, envisager une réduction de la dose de nifédipine.
Acide valproïque	T	On n'a pas mené d'études structurées pour déterminer s'il y avait des interactions entre la nifédipine et l'acide valproïque. Comme on a montré que l'acide valproïque 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'augmentation des concentrations plasmatiques, et donc de l'efficacité, de la nifédipine.	Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par les deux médicaments, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées.
Inducteurs du CYP3A4	S/O	Les médicaments qui sont des inducteurs connus du CYP3A4 peuvent accroître l'effet de premier passage ou l'élimination de la nifédipine.	L'existence d'une interaction pharmacodynamique inhibe l'utilisation efficace des dihydropyridines. Une surveillance clinique et de laboratoire étroite s'impose chez les patients qui reçoivent des médicaments des

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
			deux classes.
Phénytoïne	EC	La phénytoïne est un inducteur du système du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante de nifédipine et de phénytoïne réduit la biodisponibilité, et donc l'efficacité, de la nifédipine.	Quand on associe la phénytoïne et la nifédipine, il faut surveiller la réponse clinique à la nifédipine et, au besoin, envisager une augmentation de la dose de nifédipine. Si l'on augmente la dose de nifédipine pendant le traitement concomitant, il faut envisager une réduction de la dose de nifédipine à l'arrêt du traitement par la phénytoïne.
Carbamazépine, phénobarbital	T	On n'a pas mené d'études structurées pour déterminer s'il y avait des interactions entre la nifédipine et la carbamazépine ou le phénobarbital. Comme on a montré que ces deux médicaments réduisaient, 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 de réduction des concentrations plasmatiques, et donc de l'efficacité, de la nifédipine.	Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par la carbamazépine ou le phénobarbital et la nifédipine, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées.
Rifampicine	EC	La rifampicine est un puissant inducteur du système du cytochrome	L'administration concomitante de nifédipine et de

Dénomination commune		Réf.	Effet	Commentaire
			P450 3A4. L'administration concomitante de rifampicine produit une nette réduction de la biodisponibilité de la nifédipine, ce qui en réduit l'efficacité.	rifampicine est donc contre-indiquée.
Interactions Non liées au CYP3A4	Anticoagulants coumariniques	É	Quelques rares cas d'augmentation du temps de Quick ont été signalés chez des patients prenant un anticoagulant coumarinique et qui avaient reçu la nifédipine. Le lien avec le traitement par la nifédipine est cependant douteux.	Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un anticoagulant coumarinique et la nifédipine, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées.
	Bêta-bloquants	EC	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 sont recommandées chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un bêta-bloquant et la nifédipine (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire).
	Digoxine	EC	L'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine et, par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine.	Il convient de surveiller les concentrations de digoxine au moment de la mise en route, de l'adaptation ou de l'interruption du traitement par la nifédipine pour éviter que les doses de digitaline soient trop faibles ou trop

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
			élevées.
Dérivés nitrés à action prolongée	T	L'administration concomitante de nifédipine et d'un dérivé nitré peut se faire en toute innocuité, mais aucune étude contrôlée n'a été menée pour évaluer l'efficacité antiangineuse de cette association.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Théophylline	É/ ET	L'administration concomitante de théophylline et de nifédipine peut entraîner une altération des concentrations de théophylline.	L'administration concomitante de théophylline et de nifédipine a été sans effet sur la réponse clinique aux deux médicaments. Il faut envisager une surveillance des concentrations sériques de théophylline.

Légende : É = étude de cas; ET = essai clinique; T = théorique; S/O = sans objet

### **Interactions médicament-aliment**

#### *Interaction avec le jus de pamplemousse*

L'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur le CYP3A a été décrit dans de nombreuses publications et l'effet correspondant sur la pharmacocinétique de la nifédipine varie beaucoup. Comme l'ASC et de la  $C_{max}$  de la nifédipine peuvent être multipliées par un facteur de jusqu'à deux, les patients prenant la nifédipine ne doivent pas boire de jus de pamplemousse (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique**).

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

On a montré que le millepertuis commun était un inducteur du CYP3A4 et réduisait les concentrations plasmatiques de nifédipine. La dose de nifédipine pourrait donc devoir être augmentée.

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

### ***Capacité de conduire ou d'actionner une machine***

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.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, une surveillance étroite s'impose et il peut être nécessaire de réduire la dose. Comme il n'y a pas de comprimé nifédipine à moins de 20 mg pour ajuster la dose à la hausse chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières : Insuffisance hépatique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique : Populations particulières, Insuffisance hépatique**).

### **Administration**

La posologie doit être adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse du patient au médicament.

Les comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (comprimés de nifédipine à libération progressive) doivent être avalés sans être croqués et ne doivent pas être fractionnés.

En règle générale, chaque étape de l'ajustement posologique doit durer de 7 à 14 jours afin de permettre au médecin d'évaluer la réponse du patient à une dose donnée avant de passer à des doses plus élevées. Étant donné que l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint au cours de la deuxième journée du traitement, il est possible d'accélérer l'ajustement posologique si les symptômes le justifient et si le patient est surveillé de près.

### ***Angine de poitrine stable chronique***

Le traitement par MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE doit normalement débiter avec 30 mg une fois par jour. L'expérience de l'administration de doses supérieures à 90 mg par jour aux angineux étant limitée, il n'est pas recommandé d'administrer de telles doses.



Les angineux dont l'état est maîtrisé par les capsules de nifédipine administrées seules ou en association à un bêta-bloquant peuvent recevoir des comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à la dose quotidienne équivalente la plus proche. L'ajustement à la hausse ou à la baisse de la dose peut être nécessaire et doit être effectué dès qu'il s'impose sur le plan clinique.

### ***Hypertension***

Le traitement doit normalement débiter avec 20 ou 30 mg une fois 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.

Chez les patients qui passent des comprimés de nifédipine à action prolongée à MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, la posologie initiale de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE ne doit pas dépasser 30 mg une fois par jour, selon le schéma posologique précédemment prescrit. Au besoin, la posologie de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut être portée à 60 mg une fois par jour. Après le passage des comprimés de nifédipine à action prolongée à MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, la tension artérielle et les symptômes du patient doivent être surveillés de près.

Aucun « effet rebond » n'a été observé à l'arrêt du traitement par les comprimés de nifédipine à libération progressive. 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.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage présumé, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Il existe plusieurs cas bien étayés de prise de doses excessives des 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'élimination de la substance active et à la stabilisation des fonctions cardiovasculaires. 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 MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, il importe particulièrement de faire en sorte que l'élimination 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 plasmaphérèse est recommandée (forte liaison aux protéines plasmatiques, volume de distribution relativement faible).

Une hypotension cliniquement significative nécessite un soutien cardiovasculaire 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. Les doses de ces médicaments sont déterminées 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.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (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, MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE se compose d'une membrane semi-perméable entourant un noyau médicamenteux osmotique avec un trou percé au laser s'étendant à travers la membrane vers le noyau du comprimé. À mesure que l'eau passe de l'appareil digestif à l'intérieur du comprimé à travers les membranes semi-perméables, la pression augmente dans le compartiment du noyau à activité osmotique créée par l'action de polymères gonflables lors d'un contact avec une solution aqueuse, ce qui oblige la libération d'un liquide chargé de médicament à travers l'orifice.

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 artéριοles 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 artéριοles 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 était 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 des comprimés de nifédipine à libération progressive, 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 de nifédipine à libération progressive à prise quotidienne unique. À l'état d'équilibre, la biodisponibilité des comprimés de nifédipine à libération progressive est de 86 % par rapport aux capsules de nifédipine. La prise des comprimés

de nifédipine à libération progressive 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 résection intestinale) peut influencer sur le profil pharmacocinétique du médicament et pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques.

La pharmacocinétique des comprimés de nifédipine à libération progressive 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 P450, 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 P450, surtout le 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  $T_{max}$  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 de 60 à 80 % de la dose éliminée dans l'urine. Le reste de la dose est éliminé dans les fèces sous forme métabolisée, très probablement à cause de l'élimination 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 particulières***

#### **Insuffisants hépatiques**

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 (de 92 à 98 %). Une atteinte rénale ou hépatique peut grandement diminuer la liaison protéinique (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières : Insuffisance hépatique**).

Au cours d'une étude sur la pharmacocinétique de la nifédipine menée auprès de patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) et de patients dont la fonction hépatique était normale, l'insuffisance hépatique a réduit la clairance orale de la nifédipine d'en moyenne 48 % (classe A de Child-Pugh) et 72 % (classe B de Child-Pugh). L'ASC et la Cmax de la nifédipine ont respectivement augmenté d'en moyenne 93 % et 64 % (classe A de Child-Pugh) et 253 % et 171 % (classe B de Child-Pugh) par rapport aux patients dont la fonction hépatique était normale. On n'a pas étudié la pharmacocinétique de la nifédipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières : Insuffisance hépatique).

### **Insuffisants rénaux**

La pharmacocinétique de la nifédipine n'est pas modifiée de façon importante par le degré d'altération de la fonction rénale. La pharmacocinétique de la nifédipine ne subit pas d'altération importante chez les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale continue ambulatoire.

## **RANGEMENT ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Présentation**

Les comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 20 mg sont disponibles en flacons de PEHD de 30 et 100 comprimés et dans des boîtes contenant 3 de plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

Les comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 30 mg sont disponibles en flacons de PEHD de 100 comprimés et dans des boîtes contenant 2 de plaquettes alvéolées de 15 comprimés.

Les comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 60 mg sont disponibles en flacons de PEHD de 100 comprimés et dans des boîtes contenant 2 de plaquettes alvéolées de 15 comprimés.

### **Composition**

#### Comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 20 mg

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 20 mg est présenté sous forme de comprimé pelliculé rose, rond et biconvexe, portant l'inscription « **M** » sur « **NF2** » en encre noire sur une face du comprimé et un trou percé au laser de part et d'autre.

Chaque comprimé contient 20 mg de nifédipine et les ingrédients non médicinaux suivants :  
acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdale, AD&C bleu n° 1, hydroxypropylcellulose,  
hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium,  
polydextrose, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène, propylèneglycol, chlorure de sodium,  
fumarate de stéaryle sodique et dioxyde de titane.

Comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 30 mg

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 30 mg est présenté sous forme de comprimé pelliculé rose, rond et biconvexe, portant l'inscription « KU 260 » sur une face et comportant un trou percé au laser de part et d'autre.

Chaque comprimé contient 30 mg de nifédipine et les ingrédients non médicinaux suivants :  
acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdale, triacétate de glycérol,  
hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté,  
stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène,  
polysorbate, povidone, propylèneglycol, chlorure de sodium et dioxyde de titane.

Comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 60 mg

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 60 mg est présenté sous forme de comprimé pelliculé rose, rond et biconvexe, portant l'inscription « KU 261 » sur une face et comportant un trou percé au laser de part et d'autre.

Chaque comprimé contient 60 mg de nifédipine et les ingrédients non médicinaux suivants :  
acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdale, triacétate de glycérol,  
hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté,  
stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène,  
polysorbate, povidone, propylèneglycol, chlorure de sodium et dioxyde de titane.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :

Nifédipine

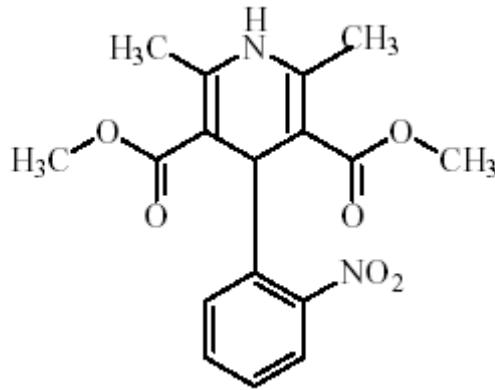
Nom chimique :

Diméthyle 1,4-dihydro-2,6-diméthyle-4-(nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{17}H_{18}N_2O_6$  346.33 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

La nifédipine est une poudre cristalline jaune; elle est sensible à la lumière et pratiquement insoluble dans l'eau.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de bioéquivalence

Un total de six études ont été menées pour comparer la bioéquivalence de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (Comprimés de nifédipine à libération progressive) par rapport à Adalat<sup>®</sup> XL<sup>®</sup>, nommément :

- Une étude croisée avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements et deux périodes a été menée en insu auprès de sujets adultes asiatiques de sexe masculin à jeun (n=49) dans le but d'établir la bioéquivalence de Mylan-Nifedipine Extended Release 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) par rapport à Adalat<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) 20 mg (Bayer Inc.).
- Une étude croisée avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements et deux périodes a été menée en insu auprès de sujets adultes asiatiques de sexe masculin non à jeun (n=49) dans le but d'établir la bioéquivalence de Mylan-Nifedipine Extended Release 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) par rapport à Adalat<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) 20 mg (Bayer Inc.).
- Une étude randomisée, à l'insu, croisée, à dose unique par voie orale et comprenant deux traitements a été menée pour établir la bioéquivalence entre les comprimés Mylan-Nifedipine Extended Release de 60 mg et les comprimés Adalat<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) de 60 mg chez quarante-deux (42/50) sujets normaux et sains des deux sexes (fourchette d'âge = 18 – 55) non à jeun.
- Une étude randomisée, à l'insu, croisée, à dose unique par voie orale et comprenant deux traitements a été menée pour établir la bioéquivalence entre les comprimés Mylan-Nifedipine Extended Release de 60 mg et les comprimés Adalat<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) de 60 mg chez quarante-six (46/50) sujets normaux et sains des deux sexes (fourchette d'âge = 18 – 55) à jeun.
- Une étude randomisée, à l'insu, croisée, à doses multiples par voie orale et comprenant deux traitements a été menée pour établir la bioéquivalence entre les comprimés Mylan-Nifedipine Extended Release de 60 mg et les comprimés Adalat<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) de 60 mg chez trente-trois (33/38) sujets normaux et sains des deux sexes (fourchette d'âge = 18 – 55) à jeun.
- Une étude randomisée, à l'insu, croisée, à dose unique par voie orale, en deux périodes et deux séquences et comprenant deux traitements a été menée pour établir la bioéquivalence entre les comprimés Mylan-Nifedipine Extended-release de 30 mg et les comprimés Adalat<sup>®</sup> XL (nifédipine) de 30 mg chez trente-trois (33/40) sujets normaux et sains des deux sexes (fourchette d'âge = 18 – 55) à jeun.

Un résumé des résultats est présenté dans les tableaux suivants.

### Étude de bioéquivalence à jeun portant sur le comprimé à 20 mg (sujets de sexe masculin) :

Nifédipine (1 x 20 mg) A partir des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	405,3 482,9 (64,6)	429,6 512,7 (65,2)	94,4	86,3-103,2
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	427,0 499,1 (63,0)	458,1 <sup>†</sup> 541,7 <sup>^</sup> (63,9)	93,2 <sup>^</sup>	85,2-102,0 <sup>^</sup>
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	20,7 23,4 (56,6)	21,9 24,5 (60,9)	94,6	88,9-100,7
T <sub>MAX</sub> <sup>§</sup> (h)	14,4 (57,1)	17,1 (51,2)		
T <sub>1/2</sub> <sup>ε</sup> (h)	6,3 (38,1)	6,8 <sup>^</sup> (32,4)		

\* Mylan-Nifedipine Extended Release 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† Adalat<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) 20 mg (Bayer Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

ε Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

^ N=47

### Étude de bioéquivalence non à jeun portant sur le comprimé à 20 mg (sujets de sexe masculin) :

Nifédipine (1 x 20 mg) A partir des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	431,0 528,2 (68,0)	414,2 500,1 (64,5)	104,1	93,3-116,1
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	471,6 <sup>^</sup> 560,7 <sup>^</sup> (64,1)	440,2 <sup>‡</sup> 516,2 <sup>‡</sup> (63,6)	107,1 <sup>§</sup>	96,4-119,0 <sup>§</sup>
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	25,6 28,5 (53,5)	24,8 27,5 (48,6)	103,0	95,9-110,6
T <sub>MAX</sub> <sup>§</sup> (h)	11,3 (51,9)	11,8 (58,5)		
T <sub>1/2</sub> <sup>ε</sup> (h)	7,0 <sup>^</sup> (84,7)	6,4 <sup>‡</sup> (34,8)		

\* Mylan-Nifedipine Extended Release 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† Adalat<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) 20 mg (Bayer Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

ε Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

^ N=47

‡ N=48

§ N=46

**Résumé des données de biodisponibilité comparative (Étude à dose unique de 60 mg, non à jeun) :**

Nifédipine 1 x comprimé de 60 mg à libération progressive À partir de données mesurées <b>Non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À L'ÉTUDE Mylan-Nifédipine Extended Release * Comprimés de 60 mg	RÉFÉRENCE Adalat® XL® † Comprimés de 60 mg	Rapport des moyennes géométriques % **	Intervalle de confiance à 90% **
ASC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	865,3193 992,9385 (53,35)	942,9159 1078,0246 (52,29)	91,8	84,61 – 99,54
ASC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	882,5489 1029,3488 (53,04)	969,5322 1147,35 (49,76)	91,0	83,13 – 99,67
C <sub>max</sub> (ng/mL)	55,2896 63,4690 (47,75)	48,7187 56,5352 (51,61)	113,5	106,54 – 120,88
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	10,29 (26,68)	10,78 (35,55)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	9,23 (35,65)	8,00 (26,32)		

\* Mylan-Nifédipine Extended Release, comprimés de 60 mg (Fabriqués par Schwarz, USA pour Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

† Adalat® XL® (nifédipine) : les comprimés de 60 mg par Bayer Inc., Canada, ont été achetés au Canada.

§ Exprimés en tant de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

\*\* Calculés au moyen des moyennes des moindres carrés

**Résumé des données de biodisponibilité comparative (Étude à 60 mg à jeun) :**

Nifédipine 1 x comprimé de 60 mg à libération progressive À partir de données mesurées <b>Non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À L'ÉTUDE Mylan-Nifédipine Extended Release * Comprimés de 60 mg	RÉFÉRENCE Adalat® XL® † Comprimés de 60 mg	Rapport des moyennes géométriques % **	Intervalle de confiance à 90% **
ASC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	859,1345 984,6623 (46,20)	834,2605 954,5187 (49,45)	103,0	94,95 – 111,69
ASC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	871,2127 999,0401 (46,40)	844,8532 1057,6420 (46,33)	103,1	92,34 – 115,16
C <sub>max</sub> (ng/mL)	38,2746 42,6485 (43,28)	32,5915 36,3091 (56,24)	117,4	108,13 – 127,54
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	13,48 (51,92)	16,61 (57,68)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	9,01 (43,44)	9,07 (32,17)		

\* Mylan-Nifédipine Extended Release, comprimés de 60 mg (Fabriqués par Schwarz, USA pour Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

† Adalat® XL® (nifédipine) : les comprimés de 60 mg par Bayer Inc., Canada, ont été achetés au Canada.

§ Exprimés en tant de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

\*\* Calculés au moyen des moyennes des moindres carrés

### Résumé des données de biodisponibilité comparative (Étude à 60 mg à jeun avec doses multiples) :

Nifédipine 1 x comprimé de 60 mg à libération progressive, une fois par jour, 5 jours À partir de données mesurées <b>Non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	À L'ÉTUDE Mylan-Nifedipine Extended Release* Comprimés de 60 mg	RÉFÉRENCE Adalat® XL® † Comprimés de 60 mg	Rapport des moyennes géométriques % **	Intervalle de confiance à 90% **
ASC <sub>tau</sub> (ng/h/mL)	810,0690 874,443 (42,013)	815,0902 898,931 (44,050)	99,4	92,1 – 107,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53,0754 56,242 (34,969)	54,5892 60,130 (43,958)	97,2	87,6 – 107,9
C <sub>min</sub> (ng/mL)	17,1985 22,050 (69,661)	20,3305 24,287 (57,451)	84,6	72,8 – 98,3
T <sub>max</sub> <sup>†</sup> (h)	9,81 (49,308)	5,87 (68,670)		
FL <sup>†</sup> (%)	1,034 (46,875)	1,006 (40,337)		

\* Mylan-Nifédipine Extended Release, comprimés de 60 mg (Fabriqués par Schwarz, USA pour Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

† Adalat® XL® (nifédipine) : les comprimés de 60 mg par Bayer Inc., Canada, ont été achetés au Canada.

§ Exprimés en tant de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

\*\* Calculés au moyen des moyennes des moindres carrés

### Résumé des données de biodisponibilité comparative (Étude à dose unique de 30 mg à jeun):

Nifédipine (1 x 30mg) Comprimés à libération progressive À partir de données mesurées <b>Non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À L'ÉTUDE Mylan-Nifedipine Extended Release* Comprimés de 30 mg	RÉFÉRENCE Adalat® XL® † Comprimés de 30 mg	Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés %	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	488,196 610,398 (67,51)	498,626 699,988 (95,12)	97,91 %	85,99 % - 111,47 %
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	518,961 635,787 (65,29)	525,536 724,559 (92,87)	98,75 %	86,68 % - 112,50 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	26,893 32,174 (57,33)	25,770 31,547 (67,17)	104,36 %	95,13 % - 114,48 %

<p style="text-align: center;">Nifédipine (1 x 30mg) Comprimés à libération progressive À partir de données mesurées <b>Non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	À L'ÉTUDE Mylan-Nifedipine Extended Release* Comprimés de 30 mg	RÉFÉRENCE Adalat® XL® † Comprimés de 30 mg	Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés %	Intervalle de confiance à 90%
$T_{max}^{\S}$ (h)	14,000 (5,00 - 32,00)	14,000 (4,00 - 28,00)		
$t_{1/2}^{\epsilon}$ (h)	6,591 (42,51%)	6,673 (51,54%)		

\* MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, comprimés de 30 mg (Fabriqués par Schwarz, USA pour Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

† Adalat® XL® (nifédipine) comprimés de 30 mg par Bayer Inc., Canada ont été achetés au Canada.

§ Exprimé en tant que médian (marge) seulement

ε Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement

### **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 cardiovasculaire 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 cardiovasculaire 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 les comprimés de nifédipine à libération progressive 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 que les comprimés de nifédipine à libération progressive n'est pas inférieur à l'association de diurétiques (co-amilozide) (voir Tableau 5).

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

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

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

#### **Inhibition de l'influx transmembranaire du $\text{Ca}^{++}$**

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  $10^{-7}$  à  $10^{-5}$  M, n'a pas modifié la pénétration du  $\text{Na}^+$  dans le muscle papillaire du chat soumis à la technique du potentiel imposé, mais elle a ralenti celle du  $\text{Ca}^{++}$  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  $\text{Ca}^{++}$  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  $^{45}\text{Ca}^{++}$  dans ces préparations a démontré que  $3 \times 10^{-6}$  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  $^{45}\text{Ca}^{++}$  est demeurée inchangée.

#### **Effet électrophysiologique**

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  $\mu\text{g}$ ) 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 y a eu 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 d'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.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Des signes de toxicité étaient habituellement observés de 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 6 – DL<sub>50</sub> au cours des études sur l'animal**

Espèce	Éventail des doses (mg/kg)		DL <sub>50</sub> (mg/kg)	
	Voie orale	Voie i.v.	Voie orale	Voie i.v.
Souris	294 – 882	3 – 5	494 (421 - 572)	4,2 (3,8 - 4,6)
Rat	588 – 1323	10 – 25	1022 (950 - 1087)	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.

### 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 anatomopathologique 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'oncogénèse. 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.

### **Toxicologie de 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 cinq 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 trois 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 onze fœtus, dix 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.

### **Mutagenèse**

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.

## RÉFÉRENCES

1. Banzet O., Colin J., Thibonier M., Siglas E., Alexandre J., Corvol P., Acute antihypertensive effect and pharmacokinetics of a tablet preparation of nifedipine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983, 24:146-50.
2. Brennan F., Flanagan M., Blake S., Cannon P., Nifedipine in the treatment of hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 25: 713-5.
3. Bursztyn M., Grossman E., Rosenthal T., Long-acting nifedipine in moderate and severe hypertensive patients with serious concomitant diseases. *Am Heart J.* 1985, 110:96-101.
4. Erne P., Bolli P., Bertel O., Hulthen L., Kiowski W., Muller F.B., Buehler F., Factors influencing the hypotensive effects of calcium antagonists. *Hypertension* 1983, 5:II 97-102.
5. Fleckenstein, A.: Specific Pharmacology of Calcium in Myocardium, Cardiac Pacemakers and Vascular Smooth Muscle. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxcol.* 1977; 17:149-166.
6. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, McArthur E, Wald R, Rehman F, et al. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. *JAMA.* 2013 Dec 18;310(23):2544-53.
7. Garthoff B., Kazda S., Knorr A., Thomas G., Factors involved in the antihypertensive action of calcium antagonists. *Hypertension* 1983, 5:II 34-38.
8. Gunther, et al: Inappropriate Coronary Vasoconstriction in Patients with Coronary Artery Disease: A Role for Nifedipine? *Am. J. Cardiol.* 1979; 44:793-797.
9. Hallin L., Andren L., Hansson L., Extended trial of nifedipine and bendroflumethiazide in hypertension., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1983, 5:1083-5.
10. Halperin AK, Cubeddu L.X., The role of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Am. Heart J.* 1986, 111:363-82.
11. Hornung R.S., Gould B.A., Jones R.I., Sonecha T.N., Raftery E.B., Nifedipine tablets for systemic hypertension: a study using continuous ambulatory intraarterial recording. *Am. J. Cardiol.* 1983, 51:1323-7.
12. Jatene & Lichtlen, eds., 3rd Int. Adalat Symp., New Therapy of Ischemic Heart Disease. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976.
13. Kenmure, A.C.F. and Scruton, J.H.: Double-blind Controlled Trial of the Anti-Anginal Efficacy of Nifedipine Compared with Propranolol. *Br. J. Clin. Prac.*, 1979; 33(2): 49-51.

14. Kleinbloesem C.H., van Brummelen P., van der Linde J.A., Voogd P.J., Breimer D.D., Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1984, 35:742-9.
15. Landmark K., Antihypertensive and metabolic effects of long-term therapy with nifedipine slow-release tablets. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985, 7:12-7.
16. Lochner W., Braasch W., Kroneberg, G. eds., 2nd Int. Adalat Symp., New Therapy of Ischemic Heart Disease. New York: Springer-Verlag, 1975.
17. Lund-Johansen P., Omvik P., Hemodynamic effects of nifedipine in essential hypertension at rest and during exercise. *J. Hypertension* 1983, 1:159-63.
18. Moskowitz, et al: Nifedipine Therapy for Stable Angina Pectoris. Preliminary Results of Effects on Angina Frequency and Treadmill Exercise Response. *Am. J. Cardiol.* 1979; 44:811-816.
19. Myers M.G., Leenen F.H.H., Burns R., Frankel D., Nifedipine tablets versus hydralazine in patients with persisting hypertension who receive combined diuretic and beta blocker therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986, 398:409-13.
20. Ochs H.R., Ramsch K.D., Verburg-Ochs B., Greenblatt D.J., Gerloff J., Nifedipine, Kinetics and Dynamics after Single Oral Doses. *Klin Wochenschr.* 1984, 62:427-29.
21. Oehman K.P., Weiner L., von Schenck H., Karlberg B.E., Antihypertensive and metabolic effects of nifedipine and labetalol alone and in combination in primary hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985, 29:149-54.
22. Puech and Krebs, eds., 4th Int. Adalat Symp., New Therapy of Ischemic Heart Disease. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980.
23. Rowland, et al: Effect of Nifedipine on Atrial Ventricular Conduction as Compared with Verapamil. *Br. H.J.* 1979; 42:124-127.
24. Sorkin E.M., Clissold S.P., Brogden R.N., Nifedipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related disorders *Drugs*, 1985, 30:182-274.
25. Swanson D.R., Barclay B.L., Wong, P.S.L., Theeuwes F., Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System. *The American Journal of Medicine*, 1987; 83 (6B): 3-9.
26. Toal, C.B. Efficacy of a low dose nifedipine GITS (20 mg) in patients with mild to moderate hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 1997; 13 (10): 92 1-927.
27. ADALAT<sup>®</sup> XL<sup>®</sup>, Bayer Inc., monographie de produit en date du : 25 juillet 2016, numéro de contrôle : 194331.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE

Comprimés de nifédipine à libération progressive

20 mg, 30 mg et 60 mg

USP

Le présent dépliant s'adresse aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Emploi du médicament :

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est utilisé contre les troubles ci-dessous :

#### **Angine de poitrine stable chronique**

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut être utilisé pour soulager l'angine de poitrine stable chronique.

#### **Hypertension**

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut être utilisé pour maîtriser l'hypertension légère ou modérée.

#### Effet du médicament :

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE maîtrise l'hypertension et soulage l'angine de poitrine stable chronique. C'est un médicament appelé « inhibiteur calcique ». On ne sait pas exactement comment MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE réduit la pression sanguine et soulage l'angine de poitrine, mais on croit que c'est en élargissant et en décontractant les vaisseaux sanguins.

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

Vous ne devez pas prendre MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE dans les situations suivantes :

- vous êtes allergique à la nifédipine ou à un des ingrédients non médicinaux

- vous êtes allergique à des médicaments semblables à MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines)
- vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous êtes en âge de procréation
- vous souffrez d'hypotension grave ou êtes en état de choc
- vous prenez la rifampicine
- 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).
- vous souffrez d'une maladie hépatique modérée ou grave
- vous présentez un grave rétrécissement de l'estomac ou des intestins.

#### Ingrédient médicinal :

Nifédipine

#### Ingrédients non médicinaux :

**20 mg :** acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdale, AD&C bleu n° 1, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, polydextrose, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène, propylèneglycol, chlorure de sodium, fumarate de stéaryle sodique et dioxyde de titane.

**30 mg et 60 mg :** Acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdale, triacétate de glycérol, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène, polysorbate, povidone, propylèneglycol, chlorure de sodium et dioxyde de titane.

#### Formes posologiques :

Le principe actif du comprimé MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est contenu dans une enveloppe non absorbable qui libère le médicament lentement et à une vitesse constante afin que l'organisme puisse l'absorber. Une fois que l'organisme a absorbé le médicament, l'enveloppe est éliminée dans les selles, ce qui est normal et ne doit pas vous inquiéter.

Les comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 20 mg sont disponibles en flacons de 30 et 100

comprimés et en boîtes de plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10).

Les comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 30 mg et à 60 mg sont disponibles en flacons de 100 comprimés et en boîtes de plaquettes alvéolées de 30 comprimés (2 x 15).

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Avant de prendre MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou allaitez
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque, d'une maladie du foie, d'une maladie des reins ou de coronaropathie
- vous souffrez d'angine de poitrine instable (douleur thoracique soudaine qui survient au repos et s'aggrave progressivement)
- vous avez récemment eu une crise cardiaque ou souffrez d'un trouble cardiaque appelé sténose aortique (rétrécissement d'une valvule cardiaque)
- vous présentez un rétrécissement gastrointestinal
- vous souffrez de diabète
- vous avez des antécédents de mauvaise circulation dans le cerveau
- vous devez subir une intervention chirurgicale exigeant une anesthésie générale
- vous êtes un homme chez qui plusieurs tentatives de procréation par fécondation in vitro ont échoué.

Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine : N'effectuez pas de tâches pouvant exiger une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE. Votre capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine pourrait être réduite, surtout au début du traitement, au moment de la modification du traitement médicamenteux ou si vous consommez de l'alcool.

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Dites à votre médecin quels autres médicaments vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines,

les minéraux, les suppléments naturels et les médicaments de médecine douce.

Les substances ci-dessous peuvent avoir une interaction avec MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE.

### **Interactions médicament-médicament**

- antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole ou fluconazole)
- cyclosporine
- carbamazépine
- cimétidine, ranitidine
- diltiazem
- digoxine
- érythromycine, clarithromycine
- fluoxétine
- inhibiteurs de la protéase du VIH (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir ou amprénavir)
- néfazodone
- phénobarbital
- phénytoïne
- quinidine
- quinupristine/dalfopristine
- tacrolimus
- rifampicine
- acide valproïque
- antihypertenseurs, dont les bêta-bloquants
- benzodiazépines
- cisapride
- anticoagulants coumariniques
- warfarine
- imipramine
- propafénone
- terfénadine

### **Interactions médicament-aliment**

Vous NE DEVEZ PAS manger de pamplemousses ni boire de jus de pamplemousse pendant que vous prenez ce médicament.

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

Millepertuis commun

### **UTILISATION CONVENABLE DE CE MÉDICAMENT**

Vous devez avaler les comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE 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.

Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans nourriture.

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 et de soulager l'angine de poitrine. N'augmentez ni la dose ni la fréquence des prises prescrites par votre médecin.

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

La posologie doit être individualisée.

**Dose habituelle :**

Des doses de plus de 90 mg par jour ne sont pas recommandées.

Angine de poitrine stable chronique

- Dose initiale : 30 mg une fois par jour

Hypertension

- Dose initiale : 20 à 30 mg une fois par jour
- Dose d'entretien habituelle : 30 à 60 mg une fois par jour

**Surdosage**

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

**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.

- hypertrophie des gencives
- douleurs musculaires ou articulaires, crampes dans les jambes, maux de dos
- éruption cutanée, démangeaisons, sensibilité au soleil
- impuissance, augmentation du volume des seins chez les hommes, trouble menstruel
- production excessive d'urine, besoin d'uriner la nuit, manque d'urine ou incontinence
- douleur oculaire.

**Si un des effets secondaires ci-dessus est grave, adressez-vous à votre médecin, à une infirmière ou à un pharmacien.**

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut causer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera du moment des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Respiration sifflante ou difficultés respiratoires			√
	<b>Angine de poitrine :</b> oppression thoracique, douleur thoracique			√
	<b>Œdème :</b> enflure des tissus des mains, des chevilles, des pieds ou des jambes	√		
	Crampes abdominales		√	
	Vomissements		√	
	Diarrhée		√	
	Battements de cœur irréguliers			√
Peu fréquent	Battements de cœur rapides			√
	Constipation		√	
	<b>Réactions allergiques :</b> difficulté à respirer ou à avaler, éruption cutanée ou			√

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- maux de tête, anxiété, engourdissements et/ou picotements (hypoesthésie), confusion, insomnie, nervosité, faiblesse, mouvements musculaires excessifs
- étourdissements, fatigue
- nausées, estomac dérangé, indigestion, sécheresse de la bouche

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conservez MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 20 mg, 30 mg et à 60 mg entre 15 °C et 30 °C. Gardez à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Ne partagez jamais vos médicaments avec personne.

Demandez à votre médecin comment jeter les médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES**

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario M8Z 2S6.

Date de révision : le 22 décembre 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
	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		
	<b>Hypotension :</b> étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	√	
Fréquence inconnue	<b>Trouble hépatique (hépatite et cholestase) :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit	√	
	<b>Infarctus du myocarde :</b> crise cardiaque		√
	<b>Nécrolyse épidermique toxique :</b> desquamation sévère de la peau, surtout dans la bouche et les yeux		√
	<b>Occlusion intestinale :</b> abdomen gonflé, dur ou douloureux, vomissements, et constipation/absence de selles		√