

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrAG-Nifedipine ER**

Comprimés à libération prolongée de nifédipine USP

60 mg

Agent anti-angineux/antihypertenseur

Angita Pharma Inc.  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3

Date de révision:  
21 janvier 2021

Numéro de contrôle de soumission: 247279

## Table des matières

<b>PARTIE I : INFORMATIONS PROFESSIONNELLES DE SANTÉ</b> .....	3
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT</b> .....	3
<b>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE</b> .....	3
<b>CONTRE-INDICATIONS</b> .....	4
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	5
<b>RÉACTIONS INDÉSIRABLES</b> .....	8
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	13
<b>DOSAGE ET ADMINISTRATION</b> .....	18
<b>SURDOSAGE</b> .....	19
<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	20
<b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ</b> .....	23
<b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	23
<b>PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE</b> .....	25
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	25
<b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....	25
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE</b> .....	28
<b>TOXICOLOGIE</b> .....	30
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	31
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	34

## PrAG-Nifedipine ER

Comprimés à libération prolongée de nifédipine USP

### PARTIE I : INFORMATIONS PROFESSIONNELLES DE SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 - Résumé des informations sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique, concentration	Ingrédient non médicinal
Orale	Comprimés à libération prolongée 60 mg	Polyéthylène oxyde, chlorure de sodium, hypromellose, butyl hydroxyl toluène, povidone, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge, acétate de cellulose, polyéthylène glycol Outre les ingrédients non médicinaux susmentionnés, les comprimés à 60 mg comprennent un système d'enrobage par film et une encre pour impression. Les composants non volatiles du système d'enrobage par film sont l'hypromellose, la cellulose d'hydroxypropyl, le talc, le dioxyde de titane, le rouge d'oxyde de fer et les composants non volatils de l'encre d'empreinte noire sont le glaçage shellac, le noir d'oxyde de fer, le glycol de Propylène, l'ammonium Hydroxyde.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Seule la concentration de 60 mg de AG-Nifedipine ER est commercialisée.

AG-Nifedipine ER (comprimés de nifédipine à libération prolongée) est indiqué pour :

##### **Angor (ou Angine de poitrine) chronique stable**

AG-Nifedipine ER (comprimés de nifédipine à libération prolongée) est indiqué dans la gestion de l'Angor chronique stable (Angor associée à l'effort) sans preuve de vasospasme chez les patients qui restent symptomatiques malgré des doses adéquates de bêta-bloquants et/ou nitrates, ou qui ne peuvent pas tolérer ces agents.

AG-Nifedipine ER peut être utilisé en association avec des bêta-bloquants chez les patients présentant un Angor chronique stable. Cependant, les informations disponibles ne sont pas suffisantes pour prédire avec confiance les effets d'un traitement concomitant, en particulier chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche ou des anomalies de la conduction cardiaque. Lors de l'introduction de ce traitement concomitant, il faut veiller à surveiller de près la pression artérielle, car les effets combinés des médicaments peuvent entraîner une hypotension grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

##### **Hypertension**

AG-Nifedipine ER est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. AG-Nifedipine ER doit normalement être utilisé chez les patients pour lesquels le traitement par diurétiques ou bêta-bloquants a été inefficace ou a été associé à des réactions indésirables inacceptables.

AG-Nifedipine ER peut être essayé comme un agent initial chez les patients chez qui l'utilisation de diurétiques et/ou bêta-bloquants est contre-indiqué, ou chez les patients atteints de conditions médicales dans lesquelles ces médicaments causent souvent des réactions indésirables graves.

L'association de comprimés de nifédipine à libération prolongée avec un diurétique s'est révélée compatible et a montré un effet antihypertensif additif. L'administration concomitante de faibles doses de comprimés de nifédipine à libération prolongée et d'énalapril s'est avérée produire un effet antihypertensif accru sans aucun problème de sécurité supplémentaire par rapport à celle observée avec l'un ou l'autre des monothérapies.

La sécurité d'utilisation concomitante de comprimés de nifédipine à libération prolongée avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas été établie.

## **CONTRE-INDICATIONS**

AG-Nifedipine ER (comprimés de nifédipine à libération prolongée) est contre-indiqué dans :

- La grossesse, pendant l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des réactions indésirables sur la grossesse ont été rapportées chez les animaux. Une augmentation du nombre de mortalités et de résorptions fœtales est survenue après l'administration de 30 et 100 mg/kg de nifédipine à des souris, des rats et des lapins gravides. Des malformations fœtales sont survenues après l'administration de 30 et 100 mg/kg de nifédipine à des souris gravides et de 100 mg/kg à des rats gravides (voir **TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction**).
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la nifédipine ou à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du contenant. Pour une liste complète, voir le **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** section
- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres dihydropyridines antagonistes du calcium, en raison du risque théorique de réactivité croisée
- Chez les patients présentant une hypotension grave ou un choc cardiovasculaire.
- La combinaison avec la rifampicine car des taux plasmatiques de nifédipine insuffisants peuvent résulter de l'induction enzymatique.
- Chez les patients avec une poche de Kock (iléostomie après une rectocoléctomie).
- AG-Nifedipine ER ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- AG-Nifedipine ER ne doit pas être administré aux patients souffrant de troubles obstructifs gastro-intestinaux (GI) graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Cardiovasculaire**

L'innocuité des comprimés de nifédipine à libération prolongée n'a pas été établie chez les patients atteints d'hypertension maligne.

#### ***Hypotension excessive chez les patients souffrant d'angor***

Étant donné que AG-Nifédipine ER (comprimés de nifédipine à libération prolongée) réduit la résistance vasculaire périphérique et la pression artérielle, AG-Nifédipine ER doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un Angor qui est susceptible de développer une hypotension et des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire. Parfois, les patients ont eu une hypotension excessive et mal tolérée. Une Syncope a été rapportée (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Ces réponses se sont généralement produites au cours de la titration initiale ou lors de l'ajustement ultérieur à la hausse de la posologie, et peuvent être plus probables chez les patients prenant des bêta-bloquants concomitants. En cas d'hypotension excessive, la posologie doit être réduite ou le médicament doit être interrompu (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Une hypotension grave et/ou une augmentation du volume de liquide ont été rapportées chez des patients recevant de nifédipine avec un bêta-bloquant, qui ont subi un pontage coronarien sous anesthésie à haute dose de fentanyl. L'interaction avec de fortes doses de fentanyl semble être due à l'association de nifédipine et d'un bêta-bloquant, mais la possibilité qu'elle puisse survenir avec la nifédipine seule, avec de faibles doses de fentanyl lors d'autres procédures chirurgicales ou avec d'autres analgésiques narcotiques ne peut être exclue. Chez les patients traités par la nifédipine et pour lesquels une chirurgie sous anesthésie au fentanyl à forte dose est envisagée, le médecin doit être informé de ces problèmes potentiels et, si l'état de santé du patient le permet, un délai suffisant (au moins 36 heures) doit être accordé pour que la nifédipine soit éliminée du corps avant l'intervention chirurgicale.

Les informations suivantes doivent être prises en compte chez les patients traités pour hypertension et angor.

#### ***Augmentation de l'angor et/ou de l'infarctus du myocarde***

Rarement, les patients, en particulier ceux qui souffrent de coronaropathie obstructive grave, ont développé une augmentation bien documentée de la fréquence, de la durée et/ou de la gravité de l'angor ou de l'infarctus du myocarde aigu au début de nifédipine ou au moment de l'augmentation de la posologie. Le mécanisme de la réponse n'est pas établi.

Étant donné qu'aucune étude sur les comprimés de nifédipine à libération prolongée dans l'infarctus aigu du myocarde n'a été rapportée, les effets similaires des comprimés de nifédipine à libération prolongée à ceux de nifédipine à libération immédiate ne peuvent être exclus. Nifédipine à libération immédiate est contre-indiquée en cas d'infarctus aigu du myocarde.

#### ***Retrait des bêta-bloquants***

Les patients souffrant d'angor récemment retirés des bêta-bloquants peuvent développer un syndrome de sevrage avec angor accrue, probablement lié à une sensibilité accrue aux catécholamines. L'initiation du traitement par AG-Nifédipine ER comprimés de nifédipine à libération prolongée n'empêchera pas cet événement et on pourrait s'attendre à ce qu'elle l'exacerbe en provoquant la libération réflexe de catécholamine. Des cas d'angor ont augmenté à l'occasion dans un contexte de sevrage des bêta-bloquants et d'initiation de

nifédipine. Il est important de réduire les bêta-bloquants, si possible, plutôt que de les arrêter brusquement avant de commencer AG-Nifédipine ER.

### ***Patients avec insuffisance cardiaque***

Des cas isolés d'hypotension grave et d'abaissement du débit cardiaque ont été rapportés après l'administration de nifédipine à des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère. AG-Nifédipine ER doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque grave. Les patients sous bêta-bloquants ont rarement développé une insuffisance cardiaque après le début du traitement par la nifédipine.

Chez les patients présentant une sténose aortique sévère, la nifédipine ne produira pas ses effets réducteurs habituels et il est possible qu'une action inotrope négative non opposée du médicament puisse provoquer une insuffisance cardiaque si la pression diastolique finale est augmentée. AG-Nifédipine ER doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant ces affections.

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

Parce que AG-Nifédipine ER (comprimés de nifédipine prolongée de sortie) est un vasodilatateur artériel et artériolaire, hypotension, et une augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque peut se produire. Ainsi, la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées attentivement pendant le traitement par la nifédipine. Une surveillance étroite est particulièrement recommandée pour les patients susceptibles de développer une hypotension, ceux ayant des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire et ceux prenant des médicaments connus pour faire baisser la pression artérielle.

### ***Œdème périphérique***

Un œdème périphérique léger à modéré, généralement associé à une vasodilatation artérielle et non à un dysfonctionnement du ventricule gauche, a été signalé chez des patients traités par comprimés de nifédipine à libération prolongée (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Cet œdème se produit principalement dans les extrémités inférieures et peut répondre à un traitement diurétique. Chez les patients dont l'angor ou l'hypertension est compliquée par une insuffisance cardiaque congestive, il convient de prendre soin de différencier cet œdème périphérique des effets d'un dysfonctionnement croissant du ventricule gauche.

## **Gastro-intestinal**

### ***Patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal préexistant***

Étant donné que le système délivrance de AG-Nifédipine ER contient un matériau indéformable, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de AG-Nifédipine ER chez les patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal sévère préexistant (pathologique ou iatrogène). De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients présentant des rétrécissements connus associés à l'ingestion de comprimés de nifédipine à libération prolongée. Dans des cas isolés, des symptômes obstructifs ont été décrits sans antécédents connus de troubles gastro-intestinaux. Les bézoards peuvent se produire dans de très rares cas et nécessiter une intervention chirurgicale. AG-Nifédipine ER doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie intestinale inflammatoire, la maladie de Crohn ou des antécédents d'obstruction gastro-intestinale, d'obstruction oesophagienne ou de diminution du diamètre de la lumière gastro-intestinale.

Lorsque le rétrécissement gastro-intestinal est grave, le comprimé de la formulation de STGI peut devenir obstrué dans le tractus GI. Par conséquent, la formulation de STGI est contre-indiquée chez ces patients (voir **CONTRAINdicATIONS**)

AG-Nifedipine ER peut provoquer de faux effets positifs (par exemple, des défauts de remplissage interprétés comme polype).

### **Fonction sexuelle / reproduction**

#### ***Fertilité masculine***

Dans certains cas de fécondation in vitro, nifédipine a été associée à des modifications biochimiques réversibles du spermatozoïde. Des études in vitro ont montré que nifédipine pouvait inhiber l'expression des récepteurs mannose-ligand, empêchant ainsi les spermatozoïdes de se fixer à la zone pellucide et d'altérer la fonction des spermatozoïdes. Chez les hommes qui, à plusieurs reprises, n'ont pas réussi à concevoir un enfant par fécondation in vitro et pour lesquels aucune autre explication n'a pu être trouvée, nifédipine doit être considérée comme une cause possible.

### **Populations particulières**

#### ***Femmes enceintes***

L'utilisation de AG-Nifedipine ER est contre-indiquée pendant la grossesse (voir **Contre-indications**).

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur les comprimés à libération prolongée de nifédipine chez les femmes enceintes. Une augmentation du nombre de mortalités et de résorptions fœtales est survenue après l'administration de 30 et 100 mg/kg de nifédipine à des souris, des rats et des lapins gravides. Des malformations fœtales sont survenues après l'administration de 30 et 100 mg/kg de nifédipine à des souris gravides et de 100 mg/kg à des rates gravides (voir **Contre-indications**).

#### ***Femmes allaitantes***

L'utilisation de AG-Nifedipine ER est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir **Contre-indications**).

#### ***Pédiatrie (<18 ans)***

La sécurité et l'efficacité de comprimés de nifédipine à libération prolongée chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### ***Gériatrie***

AG-Nifedipine ER doit être administrée avec précaution chez les patients âgés, en particulier ceux ayant des antécédents d'hypotension ou une insuffisance vasculaire cérébrale.

#### ***Patients diabétiques***

L'utilisation de AG-Nifedipine ER chez les patients diabétiques peut nécessiter un ajustement pour leur contrôle.

#### ***Insuffisance hépatique***

AG-Nifedipine ER doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Une réduction de la dose peut être nécessaire (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières, Insuffisance hépatique**). Une surveillance étroite de la réponse et de l'effet métabolique devrait être appliquée.

La pharmacocinétique de nifédipine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Comme il n'existe pas de formulation AG-Nifedipine ER (<20 mg/dose) pour augmenter les doses chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, et que la formulation de AG-Nifedipine ER ne peut pas être divisée, AG-Nifedipine ER doit être contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir **Contre-indications, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance hépatique**).

#### **Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4**

L'utilisation de AG-Nifedipine ER avec des médicaments entraînant une forte inhibition du CYP 3A4, tels que kétoconazole, clarithromycine, ritonavir, peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de nifédipine et des réactions indésirables graves associés (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Une telle utilisation concomitante devrait être évitée.

Une étude observationnelle a démontré un risque accru d'hospitalisation pour lésion rénale aiguë lorsque nifédipine était utilisée en association avec clarithromycine chez les patients âgés (> 65 ans) par rapport à l'utilisation concomitante de azithromycine, odds ratio [nifédipine : 5.33 (95% I.C. 3.39 – 8.38)].

#### **Surveillance et tests de laboratoire**

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

Comme AG-Nifedipine ER est un vasodilatateur artériel et artériolaire, une hypotension et une augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque peuvent survenir. Ainsi, la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées attentivement pendant le traitement par nifédipine. Une surveillance étroite est particulièrement recommandée chez les patients prédisposés à l'hypotension, ceux ayant des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire et ceux prenant des médicaments connus pour faire baisser la pression artérielle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

#### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

##### **Aperçu des réactions indésirables aux médicaments**

Les informations sur la sécurité issues des essais cliniques, de la surveillance après commercialisation et d'autres sources sont analysées et reflétées dans la section suivante. Les fréquences d'occurrence sont calculées à partir des analyses d'essais cliniques.

Les réactions indésirables des médicaments (EIM) les plus fréquents sont les maux de tête, l'œdème, la vasodilatation et la constipation. Aucun de ces EIM n'est considéré comme grave.

Les réactions indésirables les plus graves sont l'“agranulocytose”, la “leucopénie” et la “nécrolyse épidermique toxique”. Ces réactions indésirables ont été rapportées lors de la surveillance post-commercialisation et nécessitent une intervention médicale immédiate.



«Angine de poitrine» (douleur thoracique) (fréquence : commune) et «obstruction intestinale» (fréquence : inconnue) nécessitent une intervention médicale immédiate.

Les réactions indésirables «hypotension», «syncope» (fréquence : rare ( $\geq 1 / 1\ 000$  à  $< 1/100$ )) et «angioedema» (fréquence : inconnue) nécessitent une intervention médicale immédiate.

«Réaction allergique» (fréquence : peu commune) est associée à nifédipine et peut nécessiter une intervention médicale immédiate.

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

*Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux de réactions indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les réactions indésirables observées lors des essais cliniques sont utiles pour identifier les réactions indésirables liées au médicament et pour en évaluer les taux.*

#### ***Angor***

Chez 257 patients souffrant d'angor stable chronique traités dans le cadre d'études contrôlées et à long terme sur des comprimés à libération prolongée de nifédipine, des réactions indésirables ont été rapportées chez 30,0% des patients et ont nécessité l'arrêt du traitement chez 8,5% des patients.

Les réactions indésirables les plus fréquents étaient les suivants : œdème (10,1%), mal de tête (3,1%), angine de poitrine (3,1%).

Les réactions indésirables suivantes ont également été rapportées. Les incidences supérieures à 1% sont indiquées entre parenthèses :

Cardiovasculaire : Palpitations (2,3%), tachycardie, infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire, extrasystoles, dyspnée, douleur à la poitrine.

Chez les patients souffrant d'angor, rarement, et peut-être en raison d'une tachycardie, nifédipine a été rapportée pour avoir précipité une attaque d'angine de poitrine. De plus, des événements plus graves ont parfois été observés, difficiles à distinguer de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients. Il est toutefois possible que certains ou plusieurs de ces événements soient liés à la drogue. Ces événements comprennent l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive ou l'œdème pulmonaire, ainsi que les arythmies ventriculaires ou les troubles de la conduction.

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

Gastro-intestinal : Constipation (1,9%), dyspepsie (1,2%), douleurs abdominales (1,2%), diarrhée, nausée, méléna.

Génito-urinaire : Impuissance, hématurie, polyurie, dysurie.

Musculo-squelettique : Crampes dans les jambes, paresthésie, myalgie, arthralgie.

Dermatologique : Éruption, prurit.

Autre : Fatigue (1,2%), douleur, œdème péri-orbitaire.

#### ***Hypertension***

Chez 661 patients hypertendus traités dans le cadre d'essais contrôlés avec nifédipine à libération prolongée, des réactions indésirables ont été rapportées chez 54,0% des patients et l'arrêt du traitement requis chez 11,9% des patients. La majorité de réactions indésirables signalées sont survenues au cours des trois premiers mois de traitement.

Les réactions indésirables les plus couramment observés sous nifédipine en comprimé à libération prolongée étaient l'œdème, lié à la dose et dont la fréquence variait d'environ 10 à 30% dans l'intervalle posologique compris entre 30 et 120 mg, maux de tête (16,6%), fatigue (6,2%) et vertiges. (4,4%), constipation (3,5%) et nausées (3,5%).

Les réactions indésirables suivantes ont également été rapportées. Les incidences supérieures à 1% sont indiquées entre parenthèses :

Cardiovasculaire : Bouffées de chaleur (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, diminution de la libido, migraine, vertiges, amnésie, anxiété, troubles de la concentration, contractions, ataxie, hypertonie, paresthésie, hypoesthésie.

Gastro-intestinal : Dyspepsie (1,5%), flatulences (1,5%), douleurs abdominales (1,4%), sécheresse de la bouche (1,1%), diarrhée, vomissements, soif, méléna, éructation, prise de poids.

Génito-urinaire : Impuissance (1,5%), polyurie (1,5%), dysurie, nycturie, oligurie, incontinence urinaire, fréquence urinaire, troubles menstruels.

Musculo-squelettique : Arthralgie, mal de dos, myalgie.

Sens spécial : Vision anormale, larmoiement anormal, trouble du goût, conjonctivite, acouphènes.

Dermatologique : Éruption (2,3%), prurit (1,1%), éruption érythémateuse, alopecie.

Respiratoire : Dyspnée (1,7%), bronchospasme, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, épistaxis.

Autre : Crampes dans les jambes (2,7%), douleurs (2,7%), asthénie (2,0%), œdème du visage, goutte, allergie, fièvre, douleurs mammaires.

### **Résultats anormaux de la chimie clinique et hématologique**

Des élévations rares, généralement transitoires, mais parfois importantes, d'enzymes telles que CPK, AST et ALT ont été notées. La relation avec la pharmacothérapie est incertaine dans la plupart des cas, mais probable dans certains. Ces anomalies de laboratoire ont rarement été associées à des symptômes cliniques. Cependant, une cholestase avec ou sans jaunisse a été rapportée.

Une augmentation (5,4%) de la phosphatase alcaline moyenne a été observée chez les patients traités avec des comprimés de nifédipine à libération prolongée. Il s'agissait d'une découverte isolée non associée à des symptômes cliniques et qui aboutissait rarement à des valeurs dépassant la limite supérieure de la plage normale.

Le taux de potassium sérique n'a pas changé chez les patients recevant les comprimés de nifédipine à libération prolongée en l'absence de traitement diurétique concomitant et il a légèrement diminué chez les patients recevant des diurétiques concomitants.

Nifédipine diminue l'agrégation plaquettaire in vitro. Des études cliniques limitées ont montré une diminution modérée mais statistiquement significative de l'agrégation plaquettaire et une augmentation du temps de saignement chez certains patients traités par nifédipine. On pense que ceci est une fonction de l'inhibition du transport du calcium à travers la membrane plaquettaire. Aucune signification clinique pour ces résultats n'a été démontrée.

Des tests de Coombs directs positifs, avec ou sans anémie hémolytique associée, ont été rapportés, mais une relation de cause à effet entre l'administration de nifédipine et la positivité de ce test de laboratoire, y compris l'hémolyse, n'a pas pu être déterminée.

De rares élévations réversibles d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique ont été rapportées chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique préexistante. La relation avec le traitement par nifédipine en comprimés à libération prolongée est incertaine dans la plupart des cas, mais probable dans certains cas.

### **Réactions indésirables aux médicaments après la commercialisation**

Les réactions indésirables suivantes ont rarement été signalées avec nifédipine.

De rares cas d'hépatite allergique et de cholestase avec ou sans jaunisse ont été rapportés chez des patients traités par nifédipine.

Une hyperplasie gingivale semblable à celle provoquée par la diphénylhydantoïne a été rapportée chez des patients traités par nifédipine. Les lésions ont généralement régressé à l'arrêt du médicament. Cependant, à l'occasion gingivectomie était nécessaire.

On a rarement observé de la gynécomastie chez les hommes âgés sous thérapie à long terme, mais jusqu'à présent, elle a toujours complètement régressé à l'arrêt du médicament.

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

Après la commercialisation, de rares cas de dermatite exfoliative et de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Des irritations gastro-intestinales et des saignements gastro-intestinaux ont également été rapportés; Cependant, le lien de causalité est incertain.

Les événements indésirables suivants ont été identifiés uniquement après la commercialisation, à une fréquence impossible à estimer: agranulocytose, réaction allergique de photosensibilité épidermique, douleur oculaire, insuffisance du sphincter gastro-œsophagien, hyperglycémie, hypoaesthésie, jaunisse, leucopénie, nécrolyse épidermique toxique, somnolence, purpura palpable toxique, obstruction intestinale, bézoards.

Une étude ouverte, non randomisée de surveillance après commercialisation (EXACT), portant sur 1 700 patients souffrant d'hypertension légère à modérée, a été menée dans les cabinets de médecins généralistes partout au Canada. Les Patients ont été inclus dans l'étude s'ils avaient déjà été traités par un traitement antihypertenseur unique ou en double, et le médecin a considéré les comprimés de nifédipine à libération prolongée comme une immunothérapie appropriée. Les Patients devaient commencer à prendre 30 mg de nifédipine en comprimés à libération prolongée. Si, après 3 ou 6 semaines de traitement par nifédipine en comprimés à libération prolongée 30 mg, la pression artérielle n'était pas contrôlée (c'est-à-dire que la pression artérielle diastolique en position assise était > 95 mmHg), le patient recevait 60 mg de nifédipine en comprimés à libération prolongée à la discrétion du médecin.

Douze patients ont été immédiatement traités par nifédipine en comprimés à libération prolongée de 60 mg. Les Patients ont été suivis pendant 20 semaines. Des réactions indésirables ont été rapportées chez 605/1700 patients (35,6%). Ces événements indésirables étaient typiques de

ceux observés avec les bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines (œdème, maux de tête, vertiges) et sont liés aux propriétés vasodilatatrices de cette classe de composés.

Ce qui suit est un résumé des réactions indésirables survenues à une fréquence d'au moins 1% au cours de cette étude de 20 semaines.

**Tableau 2- Résumé de réactions indésirables survenues avec une fréquence d'au moins 1% au cours d'une étude de surveillance après commercialisation (EXACT)**

Réactions indésirables	Tous les patients (n = 1700)	
	%	(n)
<b>Patients avec ≥1 réaction Indésirable</b>	35,6	(605)
Mal de tête	12,2	(207)
Œdème périphérique	8,1	(137)
Vertiges	2,9	(50)
Asthénie	2,8	(48)
Vasodilatation	2,5	(43)
Constipation	2,4	(40)
Palpitations	1,7	(29)
Nausée	1,5	(26)
Anxiété	1,2	(20)
Dyspepsie	1,1	(18)
Insomnie	1,1	(18)
Tachycardie	1,0	(17)

Le tableau suivant illustre la période au cours de laquelle les réactions indésirables du tableau précédent se sont produites. La majorité des réactions indésirables sont survenues au cours des 3 premières semaines de traitement par nifédipine en comprimés à libération prolongée. Le taux d'incidence des réactions indésirables a continué de diminuer à mesure que la durée d'exposition aux comprimés de nifédipine à libération prolongée augmentait.

#### Réactions indésirables survenues à chaque période

**Tableau 3 - Résumé des réactions indésirables avec une fréquence de ≥ 1% au cours de chaque période de l'étude de surveillance post-commercialisation (EXACT)**

Réactions indésirables	Inconnu		0-3 semaines		3-6 semaines		6-12 semaines		12-20 semaines	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Mal 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)
Vertiges	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)
Nausée	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 médicamenteuses

#### *Vue d'ensemble*

Comme pour tous les médicaments, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite des patients avec plusieurs médicaments. Les bloqueurs des canaux calciques de la dihydrophyridine subissent une biotransformation par le système du cytochrome P450, principalement par l'isoenzyme CYP3A4. La co-administration de nifédipine avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation peut entraîner une modification de la biodisponibilité. Les posologies de médicaments métabolisés de la même manière, en particulier ceux dont le rapport thérapeutique est faible, et en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, peuvent nécessiter une adaptation lors de l'instauration ou de l'arrêt de nifédipine administrée de manière concomitante afin de maintenir des taux sanguins thérapeutiques optimaux. Si nécessaire, un ajustement de la dose de nifédipine peut être envisagé.

#### *Substrats enzymatiques du cytochrome P-450*

Les médicaments connus pour être biotransformés via le cytochrome P450 comprennent: benzodiazépines, cisapride, tacrolimus, imipramine propafénone, terfénadine et warfarine (Voir Tableau 4).

#### *Inhibiteurs d'enzymes du cytochrome P-450*

Les médicaments connus pour être des inhibiteurs du système du cytochrome P450 comprennent: les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole), cimétidine, clarithromycine, cyclosporine, érythromycine, fluoxétine, inhibiteurs de la protéase du VIH (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquanavir), néfazodone et quinidine. Il a été démontré que les inhibiteurs enzymatiques du système 3A4 du cytochrome P450 provoquent une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine (Voir Tableau 4).

#### *Inducteurs d'Enzyme Cytochrome P-450*

Il a été démontré que les inducteurs enzymatiques du système 3A4 du cytochrome P450 provoquent une diminution des concentrations plasmatiques de nifédipine, p. ex. *Hypericum perforatum* (millepertuis) (voir **Interactions médicament- plante**), phénobarbital, phénytoïne et rifampicine (Voir Tableau 4).

**Tableau 4 - Interactions médicamenteuses établies ou potentielles**

	Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Substrat du CYP3A4	Substrats du CYP3A4 (p. ex., cisapride, tacrolimus, benzodiazépines, imipramine, propafénone, terfénadine, warfarine)	N/A	Les substrats enzymatiques du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), en co-administration avec nifédipine, peuvent agir comme inhibiteurs du CYP3A4 et provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine.	Un ajustement de la dose et une surveillance peuvent être nécessaires.
	Cisapride	CT	L'administration simultanée de cisapride et nifédipine peut entraîner une augmentation des	Lors de la co-administration des deux médicaments, la

			concentrations plasmatiques de nifédipine.	pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine doit être considérée.
	Tacrolimus	C	Il a été démontré que tacrolimus était métabolisé via le système du cytochrome P450 3A4. Les données indiquent que la dose de tacrolimus administrée simultanément avec nifédipine peut être réduite dans des cas individuels.	Lors de la co-administration des deux médicaments, les concentrations plasmatiques de tacrolimus devraient être surveillées et, si nécessaire, une réduction de la dose de tacrolimus considérée.
CYP3A4 Les inhibiteurs	Inhibiteurs du CYP3A4: (p. Ex. antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole), cimétidine, cyclosporine, érythromycine, fluoxétine, inhibiteurs de la protéase du VIH, néfazodone, quinidine)	N/A	Il a été démontré que les inhibiteurs d'enzyme du CYP3A4 entraînaient une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine et donc un effet hypotenseur accru de nifédipine.	Un ajustement de la dose et une surveillance peuvent être nécessaires. Éviter l'administration concomitante de nifédipine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.
	Antimycotiques azolés (p. Ex. Kétoconazole)	T	Une étude d'interaction formelle portant sur le potentiel d'une interaction médicamenteuse entre nifédipine et certains antimycotiques azolés n'a pas encore été réalisée. Les médicaments de cette classe sont connus pour inhiber le système du cytochrome P450 3A4.	Lorsqu'il est administré par voie orale avec la nifédipine, une augmentation substantielle de la biodisponibilité systémique de nifédipine en raison d'une diminution du métabolisme de premier passage ne peut être exclue.
	Cimétidine et ranitidine	CT	Des études pharmacocinétiques ont montré que l'administration concomitante de cimétidine ou de ranitidine avec nifédipine entraînait une augmentation significative des taux plasmatiques de nifédipine (environ 80% avec cimétidine et 70% avec ranitidine).	Les patients recevant l'un ou l'autre de ces médicaments en même temps que nifédipine doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter une éventuelle exacerbation des effets de nifédipine, telle qu'une hypotension. Un ajustement de la posologie de nifédipine peut être nécessaire.
	Diltiazem	CT	Diltiazem diminue la clairance de nifédipine.	La combinaison des deux médicaments doit être administrée avec prudence et une réduction de la dose de nifédipine peut être considérée.
	Érythromycine	T	Aucune étude d'interaction n'a été	La possibilité d'une

			réalisée entre nifédipine et antibiotiques macrolides. Certains antibiotiques macrolides sont connus pour inhiber le métabolisme médié par le cytochrome P450 3A4 d'autres médicaments.	augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine lors de la co-administration des deux médicaments ne peut être exclue.
	Clarithromycine	T	Une étude clinique portant sur le potentiel d'une interaction médicamenteuse entre nifédipine et clarithromycine n'a pas encore été réalisée. Chez les patients âgés (> 65 ans), l'utilisation concomitante de nifédipine et de clarithromycine a été associée à une incidence accrue de lésions rénales aiguës nécessitant une hospitalisation, qui pourrait avoir été causée par une augmentation des réactions hypotensives.	L'utilisation concomitante doit être évitée.
	La fluoxétine	T	Une étude clinique portant sur le potentiel d'une interaction médicamenteuse entre nifédipine et fluoxétine n'a pas encore été réalisée. Il a été démontré que fluoxétine inhibe in vitro le métabolisme de nifédipine induit par le cytochrome P450 3A4.	Par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine lors de l'administration simultanée des deux médicaments ne peut être exclue.
	Inhibiteurs de la protéase du VIH	T	Une étude clinique portant sur le potentiel d'une interaction médicamenteuse entre nifédipine et certains inhibiteurs de la protéase anti-VIH n'a pas encore été réalisée. Les médicaments de cette classe sont connus pour inhiber le système du cytochrome P450 3A4. En outre, il a été démontré que des médicaments de cette classe inhibaient in vitro le métabolisme de nifédipine médié par le cytochrome P450 3A4.	En cas d'administration concomitante avec nifédipine, une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques de nifédipine en raison d'une diminution du métabolisme de premier passage et d'une élimination réduite ne peut être exclue
	Néfazodone	T	Une étude clinique portant sur le potentiel d'une interaction médicamenteuse entre nifédipine et néfazodone n'a pas encore été réalisée. Néfazodone est connue pour inhiber le métabolisme médié par le cytochrome P450 3A4 d'autres médicaments.	Par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine lors de l'administration simultanée des deux médicaments ne peut être exclue.
	Quinidine	CT	L'addition de nifédipine à un régime stable de quinidine peut réduire la quinidine de 50%, une réponse accrue nifédipine peut également se produire. L'ajout de quinidine à un régime de nifédipine stable peut entraîner des concentrations élevées de	Les patients recevant un traitement concomitant par nifédipine et quinidine, ou ceux dont nifédipine a été interrompue alors qu'ils recevaient encore quinidine, doivent faire

			nifédipine et une réponse réduite à la quinidine. Certains patients ont présenté des taux élevés de quinidine lorsque nifédipine a été interrompue.	l'objet d'une surveillance étroite, y compris la détermination des taux plasmatiques de quinidine. Un ajustement de la posologie doit être envisagé.
	Quinupristine/ Dalfopristin	CT	L'administration simultanée de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine.	En cas d'administration concomitante des deux médicaments, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine doit être envisagée.
	Acide valproïque	T	Aucune étude formelle n'a été réalisée pour étudier l'interaction potentielle entre nifédipine et l'acide valproïque. Comme il a été démontré que l'acide valproïque augmente les concentrations plasmatiques de nimodipine, un inhibiteur des canaux calciques de structure similaire, en raison de l'inhibition de l'enzyme, une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine et donc une augmentation de l'efficacité ne peuvent être exclues.	La prudence et la surveillance attentive des patients sous traitement concomitant sont recommandées.
Inducteurs du CYP3A4	Inducteurs du CYP3A4 (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampicine)	N/A	Les médicaments connus pour induire le CYP3A4 peuvent augmenter l'effet de premier passage ou la clairance de nifédipine	Une interaction pharmacodynamique existe, inhibant l'utilisation efficace des dihydropyridines. Nécessité d'une surveillance clinique et de laboratoire attentive des patients recevant les deux classes de médicaments.
	Phénytoïne	CT	Phénytoïne induit le système du cytochrome P450 3A4. Lors de la co-administration de phénytoïne, la biodisponibilité de nifédipine est réduite et son efficacité est donc affaiblie.	Lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément, la réponse clinique à nifédipine doit être surveillée et, si nécessaire, une augmentation de la dose de nifédipine doit être envisagée. Si la dose de nifédipine est augmentée au cours de l'administration concomitante des deux médicaments, une



				réduction de la dose de nifédipine doit être envisagée lors de l'arrêt du traitement par phénytoïne.
	Carbamazépine, Phénobarbital	T	Aucune étude formelle n'a été réalisée pour étudier l'interaction potentielle entre nifédipine et carbamazépine ou phénobarbital. Comme il a été démontré que les deux médicaments réduisent les concentrations plasmatiques de nimodipine, un bloqueur des canaux calciques de structure semblable, en raison de l'induction enzymatique, une diminution des concentrations plasmatiques de nifédipine et donc une diminution de l'efficacité ne peuvent être exclues.	La prudence et la surveillance attentive des patients sous traitement concomitant sont recommandées.
	Rifampicine	CT	Rifampicine induit fortement le système du cytochrome P450 3A4. Lors de la co-administration avec rifampicine, la biodisponibilité de nifédipine est nettement réduite et son efficacité est donc affaiblie.	L'utilisation de nifédipine en association avec rifampicine est donc contre-indiquée
Interactions non-CYP3A4	Anticoagulants coumarin	C	On a signalé de rares cas d'augmentation du temps de prothrombine chez des patients prenant des anticoagulants à coumarine à qui de nifédipine avait été administrée. Cependant, la relation avec le traitement à nifédipine est incertaine.	La prudence et la surveillance attentive des patients sous traitement concomitant sont recommandées.
	Agents bloquants bêta-adrénergiques	CT	L'administration concomitante de nifédipine et de bêta-bloquants est généralement bien tolérée, mais des publications occasionnelles ont suggéré que cette association pourrait augmenter le risque d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypotension grave ou d'exacerbation de l'angor.	La prudence et la surveillance attentive des patients sous traitement concomitant sont recommandées (voir <b>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE</b> et <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire</b> ).
	Digoxine	CT	L'administration de nifédipine avec digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de digoxine et donc une augmentation du taux plasmatique de digoxine.	Il est recommandé de surveiller les niveaux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement et de l'arrêt de nifédipine afin d'éviter tout risque de «sous-dosage» ou de «surdosage» avec digitalis.
	Nitrates à action prolongée	T	La nifédipine peut être administrée en toute sécurité avec nitrates, mais aucune étude	Aucun ajustement posologique nécessaire.

			contrôlée n'a été menée pour évaluer l'efficacité anti-angineuse de cette association.	
	Théophylline	C/ CT	La co-administration de nifédipine peut provoquer des altérations des taux de théophylline.	Lorsque les deux médicaments ont été administrés de façon concomitante, il n'y a eu aucun changement dans la réponse clinique de l'un ou l'autre de ces médicaments. La surveillance des taux sériques de théophylline doit être envisagée.

C = étude de cas; CT = essai clinique; T = théorique; N/A = non applicable

### **Interactions médicament-aliment**

#### ***Interaction avec du 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 nifédipine est extrêmement variable. Étant donné que l'augmentation de l'ASC et de la Cmax de nifédipine peut atteindre le double, il convient d'éviter l'administration de nifédipine avec du jus de pamplemousse (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

### **Interactions médicament-herbe**

*Hypericum perforatum* - Le millepertuis est un inducteur du CYP3A4 et il a été établi qu'il entraînait une diminution des concentrations plasmatiques de nifédipine. Par conséquent, il faudra peut-être augmenter la posologie de nifédipine.

### **Interactions médicament-mode de vie**

#### ***Capacité à conduire et à utiliser des machines***

Les réactions au médicament, dont l'intensité varie d'un individu à l'autre, peuvent nuire à l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, en particulier au début du traitement, au changement de médicament ou en association avec de l'alcool.

## **DOSAGE ET ADMINISTRATION**

Seule la concentration de 60 mg de AG-Nifedipine ER est commercialisée.

### **Considérations posologiques**

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

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, une surveillance étroite est nécessaire et une réduction de la dose peut être nécessaire. Comme il n'existe pas de formulation AG-Nifedipine ER (<30 mg / dose) pour augmenter les doses chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, et que la formulation de

AG-Nifedipine ER ne peut pas être divisée, AG-Nifedipine ER est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (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 individualisée en fonction de la tolérance et de la réponse du patient.

AG-Nifedipine ER (comprimés de nifédipine à libération prolongée) doit être avalé entier et ne doit être ni mordu ni divisé.

En général, les étapes de titration doivent se dérouler sur une période de 7 à 14 jours afin que le médecin puisse évaluer la réponse à chaque niveau de dose avant de passer à des doses plus élevées. Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre étant atteints le deuxième jour de traitement, si les symptômes le justifient, la titration peut avoir lieu plus rapidement, à condition que le patient soit étroitement surveillé.

### **Angor chronique stable**

Le traitement par AG-Nifedipine ER doit normalement être instauré avec 30 mg une fois par jour. L'expérience avec des doses supérieures à 90 mg par jour chez les patients souffrant d'angor est limitée; par conséquent, les doses supérieures à 90 mg par jour ne sont pas recommandées.

Les patients souffrant d'angine contrôlée avec des capsules de nifédipine seules ou en association avec des bêta-bloquants peuvent passer en toute sécurité à AG-Nifedipine ER à la dose quotidienne équivalente la plus proche. Une adaptation ultérieure à des doses plus élevées ou plus faibles peut être nécessaire et doit être initiée si cela est cliniquement justifié.

### **Hypertension**

Le traitement doit normalement être initié avec 20 ou 30 mg une fois par jour. La dose d'entretien habituelle est de 30 à 60 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 90 mg par jour ne sont pas recommandées.

Les patients qui ont abandonné le traitement par nifédipine en comprimés doivent recevoir une posologie initiale de 30 mg maximum de comprimés à libération prolongée de nifédipine, une fois par jour, sur la base du schéma posologique précédemment prescrit. Si cela est cliniquement justifié, la posologie des comprimés de nifédipine à libération prolongée doit être augmentée à 60 mg une fois par jour. La pression artérielle et les symptômes du patient doivent être surveillés de près après le passage des comprimés de nifédipine aux comprimés de nifédipine à libération prolongée.

Aucun "effet de rebond" n'a été observé lors de l'arrêt des comprimés de nifédipine à libération prolongée. Toutefois, si l'arrêt de nifédipine est nécessaire, de bonnes pratiques cliniques suggèrent que la posologie soit diminuée progressivement sous surveillance médicale étroite.

### **SURDOSAGE**

Pour la gestion d'un surdosage présumé, contactez votre centre antipoison régional.

Il existe plusieurs cas bien documentés de surdosage de comprimés de nifédipine à libération prolongée. Les symptômes suivants sont observés en cas d'intoxication grave à nifédipine: trouble de la conscience jusqu'au coma, chute de la pression artérielle, tachycardie/bradycardie, hyperglycémie, acidose métabolique, hypoxie et choc cardiogénique avec œdème pulmonaire.

En ce qui concerne le traitement, l'élimination de la substance active et la restauration de conditions cardiovasculaires stables sont prioritaires. Après ingestion orale, un lavage gastrique complet est indiqué, si nécessaire en combinaison avec l'irrigation de l'intestin grêle. En particulier dans les cas d'intoxication avec des produits à libération lente tels que les comprimés à libération prolongée de nifédipine, l'élimination doit être aussi complète que possible, y compris l'intestin grêle, afin de prévenir l'absorption ultérieure par ailleurs inévitable de la substance active. L'hémodialyse ne sert à rien car nifédipine n'est pas dialysable, mais une plasmaphérèse est recommandée (forte liaison aux protéines plasmatiques, volume de distribution relativement faible).

Une hypotension cliniquement significative nécessite un soutien cardiovasculaire actif incluant la surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire incluant l'élévation des extrémités et l'attention au volume de liquide circulant et au débit urinaire.

L'Hypotension résultant d'une vasodilatation artérielle peut également être traitée avec du calcium (10 mL de solution de gluconate de calcium à 10% administrée lentement par voie intraveineuse et répétée si nécessaire). En conséquence, le taux de calcium sérique peut atteindre la limite supérieure de la normale et atteindre des niveaux légèrement supérieurs. En cas d'augmentation insuffisante de la pression artérielle avec le calcium, des sympathomimétiques vasoconstricteurs tels que la dopamine ou la noradrénaline sont également administrés en dernier recours uniquement chez les patients sans arythmie cardiaque ni cardiopathie ischémique et lorsque d'autres mesures plus sécuritaires ont échoué. La posologie de ces médicaments est déterminée uniquement par l'effet obtenu. Tout liquide ou volume supplémentaire doit être administré avec prudence en raison du risque de surcharge cardiaque.

Des bradycardies et/ou des bradyarythmies ont été observées dans certains cas de surdosage de nifédipine. Des mesures cliniques appropriées, en fonction de la nature et de la gravité des symptômes, doivent être appliquées.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

AG-Nifedipine ER (comprimés de nifédipine à libération prolongée) est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium (inhibiteur des canaux calciques ou antagoniste des ions calcium).

AG-Nifedipine ER, bien que d'apparence semblable à celle d'un comprimé classique, consiste néanmoins en une membrane semi-perméable entourant un noyau de médicament osmotiquement actif. Le noyau lui-même est divisé en deux couches: une couche «active» contenant le médicament et une couche «poussée» contenant des composants pharmacologiquement inertes mais actifs sur le plan osmotique. Au fur et à mesure que l'eau du tube digestif pénètre dans le comprimé, la pression augmente dans la couche osmotique et "pousse" contre la couche de médicament, forçant le médicament à travers l'orifice de la couche active.

L'administration de médicament est essentiellement constante tant que le gradient osmotique reste constant, puis diminue progressivement jusqu'à atteindre zéro à mesure que le médicament est épuisé du comprimé. Lors de l'ingestion, les composants biologiquement inertes du comprimé restent intacts pendant le transit gastro-intestinal et sont éliminés dans les fèces sous forme de coquille insoluble.

Les actions anti-angineuses et antihypertensives de nifédipine seraient liées à une action cellulaire spécifique consistant à inhiber sélectivement l'influx transmembranaire d'ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement du calcium extracellulaire dans les cellules à travers des canaux ioniques spécifiques. Nifédipine inhibe sélectivement l'influx transmembranaire de calcium par le canal lent sans affecter, de manière significative, l'influx transmembranaire de sodium par le canal rapide. Cela entraîne une réduction des ions de calcium libres disponibles dans les cellules musculaires et une inhibition des processus contractiles. Nifédipine ne modifie pas le taux de calcium sérique total.

Les mécanismes spécifiques par lesquels nifédipine soulage l'angor et la pression artérielle n'ont pas été complètement déterminés, mais on pense qu'ils sont dus en grande partie à son action vasodilatatrice.

### **Pharmacodynamique**

Nifédipine dilate les principales artères coronaires et les artéioles coronaires dans les régions normales et ischémiques, ce qui entraîne une augmentation du flux sanguin et donc de l'apport en oxygène du myocarde.

Nifédipine, par son action vasodilatatrice sur les artéioles périphériques, réduit la résistance vasculaire périphérique totale. Cela réduit la charge de travail du cœur et donc la consommation d'énergie du myocarde et les besoins en oxygène, ce qui explique probablement l'efficacité de nifédipine dans l'angor chronique stable.

Le mécanisme par lequel nifédipine réduit la pression artérielle comprend la vasodilatation des artères périphériques et la réduction subséquente de la résistance vasculaire périphérique. L'augmentation de la résistance vasculaire périphérique, 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 traduisait une augmentation du calcium libre cytosolique.

L'effet inotrope négatif de nifédipine n'a généralement pas de signification clinique majeure car, aux doses thérapeutiques, la propriété vasodilatatrice de nifédipine évoque une tachycardie réflexe à médiation par les barorécepteurs qui tend à contrebalancer cet effet inotrope négatif. L'administration continue de nifédipine à des patients hypertendus n'a montré aucune augmentation significative de la fréquence cardiaque.

Bien que la nifédipine provoque une légère diminution de la fonction du nœud sino-auriculaire et de la conduction auriculo-ventriculaire dans des préparations myocardiques isolées, de tels effets n'ont pas été observés dans des études chez des animaux intacts ou chez l'homme. Dans les études électrophysiologiques formelles, menées principalement chez les patients dotés de systèmes de conduction normale, nifédipine n'a eu aucune tendance à prolonger le temps de récupération de la conduction auriculo-ventriculaire ou du nœud sinusal ni à ralentir la vitesse des sinus.

### **Pharmacocinétique**

### ***Absorption***

Nifédipine est complètement absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques des médicaments augmentent à un rythme graduel et contrôlé avec une cinétique d'absorption d'ordre zéro après administration de nifédipine en comprimés à libération prolongée et atteignent un plateau environ six heures après la première dose. Pour les doses ultérieures, les concentrations plasmatiques relativement constantes à ce plateau sont maintenues avec des fluctuations minimales au cours de l'intervalle posologique de 24 heures. Un indice de fluctuation environ quatre fois plus élevé (rapport entre la concentration plasmatique maximale et la concentration plasmatique minimale) a été observé avec la capsule conventionnelle de nifédipine à libération immédiate à la dose t.i.d. qu'avec des comprimés à libération prolongée une fois par jour. A l'état d'équilibre, la biodisponibilité du comprimé à libération prolongée de nifédipine est de 86% par rapport à celle des capsules de nifédipine. L'Administration du comprimé à libération prolongée de nifédipine en présence d'aliments modifie légèrement le taux précoce d'absorption du médicament, mais n'affecte pas l'importance de la biodisponibilité du médicament. Toutefois, une réduction marquée du temps de rétention GI sur de longues périodes (c.-à-d. le syndrome de l'intestin court) peut influencer sur le profil pharmacocinétique du médicament, ce qui pourrait entraîner des concentrations plasmatiques plus faibles.

La pharmacocinétique des comprimés de nifédipine à libération prolongée est linéaire pour l'intervalle posologique allant de 30 à 180 mg, les concentrations plasmatiques du médicament étant proportionnelles à la dose administrée. Il n'y avait aucune preuve de dumping dose en présence ou en l'absence de nourriture. La biodisponibilité du comprimé à 20 mg est directement proportionnelle à celle du comprimé à 30 mg.

### ***Métabolisme***

Nifédipine est métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450, principalement via le CYP3A4, mais également par les isoenzymes du CYP1A2 et du CYP2A6.

Les composés présents dans le jus de pamplemousse inhibent le système du cytochrome P450, en particulier le CYP3A4. Dans une étude d'interaction pamplemousse-jus-nifédipine chez des volontaires masculins en bonne santé, la pharmacocinétique de nifédipine a montré une altération significative. Après l'administration d'une dose unique de 10 mg de nifédipine avec 250 ml de jus de pamplemousse, la valeur moyenne de l'ASC de nifédipine a augmenté de 34% et le t<sub>max</sub> est passé de 0,8 heure à 1,2 heure par rapport à l'eau (voir

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES: Interactions médicament-aliment).**

### ***Excrétion***

Nifédipine est largement métabolisée en métabolites inactifs très solubles dans l'eau, représentant 60 à 80% de la dose excrétée dans les urines. Le reste est excrété dans les fèces sous forme métabolisée, probablement à la suite de l'excrétion biliaire. Le principal métabolite (95%) est le dérivé de l'acide hydroxycarbolique; les 5% restants sont la lactone correspondante. Seules des traces (moins de 0,1% de la dose) de nifédipine inchangée peuvent être détectées dans les urines.

### ***Populations particulières***

#### **Insuffisance hépatique**

La biotransformation hépatique étant la principale voie d'élimination de nifédipine, la pharmacocinétique peut être modifiée chez les patients atteints d'une maladie hépatique

chronique. Des études pharmacocinétiques menées chez des patients atteints de cirrhose hépatique ont montré une prolongation cliniquement significative de la demi-vie d'élimination et une diminution de la clairance totale de nifédipine. Le taux de liaison aux protéines sériques de nifédipine est élevé (92-98%). La liaison aux protéines peut être considérablement réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir **Contre-indications** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Populations particulières: Insuffisance hépatique**).

Dans une étude comparant la pharmacocinétique de nifédipine chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh-A) ou modérée (Child-Pugh-B) avec ceux des patients présentant une fonction hépatique normale, la clairance de nifédipine par voie orale a été réduite de 48% en moyenne (Child-Pugh A) et 72% (Child Pugh B). En conséquence, ASC et Cmax de nifédipine ont augmenté en moyenne de 93% et 64% (Child-Pugh A) et de 253% et 171% (Child-Pugh B), respectivement, par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale. La pharmacocinétique de nifédipine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir **Contre-indications** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance hépatique**).

### **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique de nifédipine n'est pas significativement influencée par le degré d'insuffisance rénale. Les patients en hémodialyse ou en DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire) n'ont pas signalé de modification pharmacocinétique de nifédipine significativement modifiée.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15°C and 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

Durée de vie en cours d'utilisation : 100 jours à partir de la date de la première ouverture de la bouteille en PEHD.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

AG-Nifedipine ER est offert sous forme de comprimés dosés à 60 mg pour administration orale.

AG-Nifedipine ER (comprimés de nifédipine à libération prolongée) de la nifédipine à une concentration de 60 mg et est disponible dans des blisters 30 unités ainsi dans des bouteilles en PEHD (100 unités).

**Tableau 5 - Description des comprimés de AG-Nifedipine ER**

<b>Concentration du comprimé</b>	<b>Description du comprimé</b>
60 mg	Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur rose pink, portant l'impression HP 400 en encre noire d'un côté et plaine de l'autre côté.

**Composition**

AG-Nifedipine ER 60 mg, en plus de l'ingrédient actif nifédipine, contiennent les ingrédients inactifs suivants: Polyéthylène oxyde, chlorure de sodium, hypromellose, butyl hydroxyl toluène, povidone, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge, acétate de cellulose, polyéthylèneglycol

En plus des ingrédients non médicinaux ci-dessus des comprimés de 60 mg, il s'agit d'un système de pelliculage et d'une encre d'imprimerie.

Les composants non volatiles du système d'enrobage par film sont hypromellose, hydroxypropylcellulose, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge et les composants non volatiles du noir Les encres à imprimer sont le glaçage shellac, le noir d'oxyde de fer, le propylèneglycol et l'hydroxyde d'ammonium.

Les ingrédients actifs et inactifs de AG-Nifedipine ER sont contenus dans une coquille non résorbable spécialement conçue pour libérer lentement le médicament à une vitesse constante dans le temps. Cette coquille est éliminée dans les selles après l'absorption du médicament par le corps.

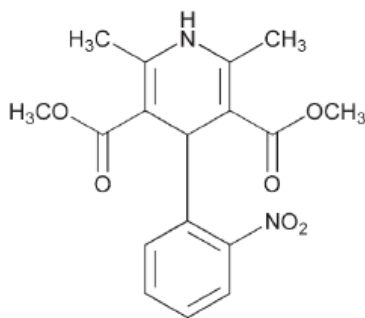


## PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE

### RENSEGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

- Nom propre** : Nifédipine USP
- Nom chimique** : Ester diméthyle d'acide 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4- (o-nitrophényl) -3,5-pyridine-dicarboxylique
- Formule moléculaire** : C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>
- Masse moléculaire** : 346,3 g/mol
- Formule structurelle** :



- Propriétés physico-chimiques** : Nifédipine est un diméthylester d'acide pyridine dicarboxylique. Il s'agit d'une poudre cristalline jaune, pratiquement insoluble dans l'eau. Il est sensible à la lumière et, une fois exposé, il est converti en un dérivé de pyridine pharmacologiquement inactif via un processus redox intramoléculaire.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Étude de biodisponibilité comparative

##### Conditions de jeûne

Une étude de bioéquivalence randomisée, à double insu, à double traitement, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique, à deux croisements sur nifédipine 60 mg comprimés à libération prolongée et PrADALAT<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) comprimés à libération prolongée (Bayer Inc.) a été menée chez 60 sujets adultes masculins, asiatiques, en bonne santé et à jeun. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité provenant de 50 sujets est présenté dans le tableau suivant.

<p style="text-align: center;"><b>Nifédipine</b> <b>(1 x 60 mg)</b> <b>Données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV%)</b></p>
--

Paramètre	Tester*	Référence1 <sup>†</sup>	% Ratio de Moyens Géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC <sub>T2</sub> (ng.hr/mL)	1537,66 1868,08 (61,55)	1410,35 1855,88 (82,14)	107,3	93,8-122,7
AUC <sub>I</sub> (ng.hr/mL)	1527,68 1820,45 (55,04)	1381,33 1710,90 (55,69)	108,9	95,4-124,3
C <sub>max</sub> (ng/ml)	65,65 71,85 (41,09)	60,32 67,69 (45,73)	107,8	98,7-117,8
T <sub>max</sub> 3 <sup>§</sup> (heure)	24,00 (4,00- 73,20)	24,00 (4,00- 48,00)		
T <sub>1/2</sub> 4 <sup>€</sup> (heure)	9,10 (57,43)	8,57 (30,44)		

\* AG-Nifédipine ER (nifédipine) 60 mg comprimés à libération prolongée

5<sup>†</sup> PrADALAT<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) 60 mg comprimés à libération prolongée (Bayer Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (plage) uniquement

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement

### Conditions de la Fed

Une étude de bioéquivalence randomisée, à double insu, à double traitement, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique, à deux croisements sur nifédipine 60 mg comprimés à libération prolongée et PrADALAT<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) comprimés à libération prolongée (Bayer Inc.) a été menée chez 48 sujets adultes masculins, asiatiques, en bonne santé et nourris. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité provenant de 36 sujets est présenté dans le tableau suivant.

Nifédipine (1 x 60 mg) Données mesurées Moyenne géométrique				
Paramètre	Teste*	Référence7 <sup>†</sup>	% Ratio de Moyens Géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC <sub>T8</sub> (ng.hr/mL))	2045,90 2321,59 (46,54)	1978,23 2310,04 (53,46)	103,4	90,8-117,8
AUC <sub>I</sub> (ng.hr/mL)	2070,59 2342,57 (46,24)	2000,21 2330,51 (53,06)	103,5	91,0-117,7
C <sub>max</sub> (ng/ml)	101,46 110,86 (43,18)	90,40 100,19 (45,48)	112,2	101,5-124,0
T <sub>max</sub> 9 <sup>§</sup> (heure)	9,00 (4,00-30,00)	13,00 (5,00-36,00)		

Nifédipine (1 x 60 mg) Données mesurées Moyenne géométrique				
Paramètre	Teste*	Référence7†	% Ratio de Moyens Géométriques	Intervalle de confiance à 90%
T <sub>½</sub> 10 <sup>é</sup> (heure)	8,08 (32,38)	8,29 (34,55)		

\* AG-Nifédipine ER (nifédipine) 60 mg comprimés à libération prolongée.

11 † Pr ADALAT<sup>®</sup> XL<sup>®</sup> (nifédipine) 60 mg comprimés à libération prolongée (Bayer Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (plage) uniquement

12<sup>é</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement

### **Essai INSIGHT**

L'international Nifedipine Gits Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment trial appelé INSIGHT était un essai prospectif à double insu avec randomisation dynamique qui incluait principalement des hommes et des femmes hypertendus de race blanche. Le critère d'évaluation principal était un composite de décès d'origine cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, associé à un AVC non mortel, à un infarctus du myocarde et à une insuffisance cardiaque. Le critère d'évaluation secondaire comprenait la mortalité totale, la mortalité d'origine vasculaire et les événements vasculaires non fatals, notamment les attaques ischémiques transitoires, l'angor (nouvelle ou en aggravation) et l'insuffisance rénale. INSIGHT a été conçu pour établir la supériorité des comprimés de nifédipine à libération prolongée sur la combinaison de diurétique co-amilozide (hydrochlorothiazide et amiloride). Lorsque les résultats de l'étude suédoise sur les patients âgés atteints d'hypertension-2 (STOP-2) ont été connus et que ces résultats suggéraient que le blocage du canal calcique et le traitement diurétique avaient une efficacité similaire pour la prévention des complications, mais avant que le code du patient dans INSIGHT ne soit brisé, une analyse secondaire de non infériorité a été ajoutée.

INSIGHT randomized 6575 patients hypertendus systoliques isolés ou hypertendus essentiels légers à modérés, âgés de 55 à 80 ans, présentant au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire à nifédipine et Au co-amilozide. Les patients ont été exclus s'ils avaient une insuffisance cardiaque avec une fraction à faible éjection (40 %), une angine instable, un ACTP (Angioplastie coronaire transluminale percutané) ou un GPAC (Greffes de pontage de l'artère coronaire) dans les 6 mois précédant le début de l'étude, ou un infarctus du myocarde ou un AVC dans les 12 mois précédant le début de l'étude. Les doses de chaque médicament ont été titrées pour atteindre une pression artérielle cible de 140/90 mmHg (ou une chute de 20/10 mmHg) et si cette cible n'était pas atteinte, des médicaments supplémentaires pourraient être ajoutés (aténolol et ensuite énalapril). En moyenne, les patients ont été traités pendant 3,5 ans. Après la suppression du placebo, la pression artérielle initiale était de 173/99 mmHg et avait baissé à 138/82 mmHg à la fin de l'essai dans les deux groupes. La fréquence cardiaque n'était pas différente entre les groupes. À la fin de l'étude, 69% et 72% des patients sous comprimés de nifédipine à libération prolongée et hydrochlorothiazide/amiloride,

respectivement, étaient en monothérapie. Tous les paramètres ont été évalués et jugés par le comité des événements critiques. Les résultats globaux de l'étude montrent que les comprimés à libération prolongée de nifédipine co-amiloride (voir le tableau 6).

**Tableau 6 - Résultats de l'essai INSIGHT**

	Comprimés à libération prolongée de nifédipine		Hydrochlorothiazide/ Amiloride		odds ratio (IC 95%)		Valeur P
<b>Résultats primaires composites</b>	200	(6,3%)	182	(5,8%)	1,11	(0.90-1.36)	0,34
<b>Résultats secondaires composites</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 événements indésirables</b>	1546	(49%)	1327	(42%)	N/A		<0.001
<b>Événements indésirables graves</b>	796	(25%)	880	(28%)	N/A		0,02

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie Animale

#### *Pharmacologie animale in vitro*

#### **Inhibition de L'Influx transmembranaire de Ca<sup>++</sup>**

La nifédipine a été montrée dans des préparations isolées pour limiter l'influx transmembranaire d'ions calcium lors du couplage excitation-contraction dans les muscles lisses cardiaques et vasculaires.

Dans le muscle papillaire du chat soumis à des conditions de tension de serrage, nifédipine à une concentration de 10<sup>-7</sup> à 10<sup>-5</sup> M n'a pas influencé le courant entrant Na<sup>+</sup> rapide, mais a diminué le courant entrant Ca<sup>++</sup> lent d'une manière dose-dépendante sans modifier le mécanisme de contrôle cinétique (mécanisme de gating).

Dans des oreilles de lapin isolées perfusées avec une solution de tyrode, la nifédipine a provoqué une vasodilatation immédiate, une perte de tonus vasculaire et une absence de réponse aux augmentations de la pression de perfusion. Cependant, la neutralisation ultérieure de l'effet du médicament pourrait être obtenue par une augmentation de 8 fois de la concentration extracellulaire de Ca<sup>++</sup>.

Des études in vitro utilisant l'aorte thoracique de rat et des préparations d'artère mésentérique supérieure ont montré que nifédipine inhibe les contractions induites par potassium et noradrénaline. Le suivi du mouvement du 45Ca<sup>++</sup> dans ces préparations a montré que nifédipine 3 x 10<sup>-6</sup> m réduisait l'influx calcique déclenché par noradrénaline ou dépolarisation. L'influx ne peut pas être complètement bloqué et l'efflux de 45Ca<sup>++</sup> n'est pas affecté.

#### **Effet électrophysiologique**

Dans les oreillettes isolées de cobayes, nifédipine n'a pas prolongé la période réfractaire fonctionnelle, bien qu'il y ait eu une diminution marquée de la contractilité. Même à des concentrations élevées, nifédipine n'a pas d'effet sur l'excitabilité myocardique.

Chez le chien conscient, nifédipine a provoqué un raccourcissement modéré du PQ en fonction de la dose. Seule l'injection de fortes doses (0,3 à 30 µg) de nifédipine dans l'artère septale postérieure a entraîné une augmentation dose-dépendante de la conduction AV. L'augmentation du débit sanguin dans l'artère septale postérieure n'a nécessité que 1/10 de la dose nécessaire pour affecter la conduction AV.

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

### ***Pharmacologie animale in vivo***

#### **Effets cardiovasculaires**

Chez les chiens soumis à une analgésie opiacée (en maintenant ainsi une régulation de la circulation pratiquement intacte), nifédipine administrée par voie sublinguale à des doses de 10-1000 µg/kg a entraîné une augmentation du débit coronaire liée à la dose, entraînant une augmentation de l'apport en oxygène au cœur. Le débit périphérique, mesuré dans l'artère fémorale, a également augmenté de manière dose-dépendante. A de faibles doses (10-31,5 µg/kg), la contractilité cardiaque, mesurée par dp/dt ventriculaire gauche, et la pression diastolique terminale sont réduites ou non affectées, tandis qu'à des doses plus élevées (100-1000 µg/kg), il y a une augmentation de dp/dt qui dépend de l'augmentation de la fréquence cardiaque. Ainsi, de faibles doses de nifédipine peuvent produire un effet inotrope négatif, mais des doses plus élevées produisent une vasodilatation périphérique plus importante et l'effet inotrope négatif direct est modifié par le réflexe médié par les barorécepteurs, la réponse inotrope positive et la tachycardie.

Au cours d'enquêtes hémodynamiques supplémentaires menées chez des chiens conscients munis de sondes de flux aortiques implantées, une réduction de la résistance périphérique totale a été observée avec des doses de nifédipine de seulement 10 µg/kg par voie sublinguale, ce qui n'a pas sensiblement abaissé la pression artérielle moyenne. Cependant, lorsque les doses ont été augmentées à 31,5 ou 100 µg/kg, la pression artérielle moyenne a diminué. Dans la plage de dose supérieure, il y a eu une diminution significative de la résistance périphérique, avec des augmentations concomitantes de la fréquence cardiaque, du volume systolique et du débit cardiaque en raison de mécanismes compensatoires. La diminution de la résistance périphérique associée à l'augmentation du débit cardiaque entraîne une transformation partielle de la charge de travail sous pression du cœur en une charge de travail en volume considérée comme consommant moins d'oxygène. L'abaissement de la résistance périphérique a également indiqué que la nifédipine réduit la postcharge.

#### **Effets antihypertenseurs**

Chez les rats mâles spontanément hypertendus, nifédipine a été administrée par doses orales uniques de 0,3, 1, 3, 6 ou 9 mg/kg et comparée à hydralazine 2,5, 6 ou 7,5 mg/kg (5 animaux/groupe). Ceci a été suivi d'une administration orale une fois par jour pendant dix semaines de nifédipine 1, 3, 6 ou 9 mg/kg/jour ou hydralazine 6 mg/kg/jour (5-7 animaux/groupe). Aucune modification de la pression artérielle n'a été observée après administration de nifédipine 0,3 mg/kg, mais les doses de 1 et 3 mg/kg ont entraîné une diminution maximale de pression artérielle 1-4 heures après administration. Les effets maximaux des doses plus élevées (6 et 9 mg/kg) de nifédipine ont été observés après 15 minutes avec une durée légèrement plus longue après 9 mg/kg. Il n'a pas été observé d'effet

antihypertenseur chez l'hydralazine à la dose de 2,5 mg/kg. Des baisses significatives de pression artérielle ont été observées après 6 et 7,5 mg/kg avec un effet maximal après 2 à 4 heures. Dans l'étude de dix semaines, nifédipine à des doses de 3 mg/kg/jour et plus a entraîné une baisse significative de la pression artérielle au cours de la première semaine et au cours des semaines suivantes jusqu'à la fin de l'administration. L'effet de nifédipine 9 mg/kg/jour était comparable à celui de hydralazine 6 mg/kg/jour.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Les signes de toxicité ont généralement été observés 5 à 10 minutes après l'administration orale et immédiatement après l'administration intraveineuse. Ceux-ci incluent une réduction de la motilité spontanée et de l'apathie en association avec une fréquence accrue de respiration habituellement observée aux doses les plus faibles, avec spasme saltatoire et clonique, la cyanose et la mort aux doses les plus élevées. Les examens post mortem ont révélé un œdème pulmonaire chez les rats et les chats.

**Tableau 7 - DL50 dans les études sur les animaux**

Espèce	Plage de doses (mg / kg)		LD <sub>50</sub> (mg / kg)	
	Orale	Intraveineux	Orale	Intraveineux
Souris	294-882	3-5	494 (421-572)	4,2 (3,8-4,6)
Rat	588-1323	10-25	1022 (950-1087)	15,5 (13,7-17,5)
Lapin	100-500	1-4	250-500	2-3
Chat	50-250	0,5-8	100	0,5-8
Chien	250-2000	0,5-3	>250	2-3

### ***Toxicité subaiguë***

Chez le rat, des doses orales de nifédipine de 0,5 à 100 mg/kg/jour pendant 13 semaines n'ont pas induit de réactions indésirables significatives.

Des résultats similaires ont été obtenus chez des chiens traités avec 0,5 à 50 mg/kg/jour de nifédipine pendant treize semaines.

### **Cancérogénicité**

La nifédipine a été administrée par voie orale à des chiens à des doses de 2,5, 20 et 100 mg/kg/jour pendant 52 semaines. Aucune indication de dommages toxiques causés par nifédipine n'a été trouvée.

Dans une étude de deux ans, nifédipine a été administrée par voie orale à des rats mâles et femelles dans le régime alimentaire à des doses de 5-9, 29-39 et 156-210 mg/kg/jour. Dans le groupe recevant la dose la plus faible, nifédipine était sans effets toxiques. Les doses plus élevées ont entraîné des pertes de poids importantes, liées à la dose. Une augmentation de la mortalité a été observée dans le groupe recevant 156-210 mg/kg, en particulier chez les femelles. L'examen pathologique-anatomique des animaux morts a révélé une hypotonie ou une atonie de la musculature de l'intestin grêle. Une augmentation du poids des glandes surrénales de rats mâles a également été observée dans ce groupe de dose. Les examens histopathologiques n'ont révélé aucune lésion organique liée au traitement.

À la fin de l'étude, tous les rats ont été examinés histopathologiquement en ce qui concerne la tumorigénèse. Bien que les animaux du groupe recevant la dose la plus élevée n'aient présenté aucune incidence tumorale inhabituelle, ce groupe a été jugé inapproprié pour la comparaison avec les autres groupes de traitement en raison du taux de mortalité élevé.

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les contrôles et les deux groupes restants en ce qui concerne la fréquence, la nature et la localisation des tumeurs.

### **Toxicologie de la reproduction**

Les souris, les rates et les lapines gravides ont été traitées par voie orale avec 10, 30 et 100 mg/kg de nifédipine du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation.

Chez la souris, à des doses de 30 et 100 mg/kg, le nombre de résorptions fœtales a augmenté. Des malformations fœtales sous forme de fente palatine et de côtes sont survenues à toutes les doses, de manière liée à la dose (fente palatine chez 5/218 témoins, 13/190 à 10 mg/kg, 22/112 à 30 mg/kg et 3/3 à 100 mg/kg).

Chez le rat, la dose de 30 mg/kg n'était pas toxique pour les mères enceintes, mais a entraîné une réduction du poids du fœtus et une augmentation de perte fœtale. La dose de 100 mg/kg a provoqué des malformations chez les fœtus de 20% des animaux mères. Sur un total de 11 fœtus, 10 ont présenté une malformation de la patte antérieure ou postérieure (ectrodactylie, oligodactylie et adactylie) et un a développé une malformation grave du sinciput.

Chez le lapin, il y avait une anorexie liée à la dose et une perte de poids chez les mères au cours de la période d'administration. À 30 et 100 mg/kg, la taille et le poids de la portée ont été réduits et la perte fœtale a augmenté.

Des études sur des singes rhésus en gestation à des doses orales de 2 (1 animal) ou de 6 mg/kg/jour (4 animaux) n'ont révélé aucun effet tératogène. Les placentas étaient peu développés chez ces animaux.

Des études prénatales et postnatales chez les rats avec des doses quotidiennes de 3, 10, 30 et 100 mg/kg ont montré que nifédipine entraînait un allongement significatif de la période de gestation à des doses supérieures ou égales à 10 mg/kg et une diminution de la taille de la portée. Le développement post-natal des animaux nouveau-nés était altéré lorsque des doses de 30 mg/kg ou plus avaient été administrées. Tous les descendants du groupe des 100 mg/kg sont morts.

### **Mutagenèse**

Dans le test Dominant Lethal, l'administration orale de nifédipine à des souris à une dose de 100 mg/kg pendant cinq jours consécutifs n'a pas eu d'incidence sur le taux de fertilité ni sur la perte post-implantation.

Dans le test du micronoyau, deux doses de 50 mg/kg ou de 100 mg/kg de nifédipine administrées par voie orale à des souris n'ont également produit aucun effet mutagène. De plus, la formation des érythrocytes n'est pas altérée comme le montre le polychromate: rapport érythrocytaire normochromatique.

Dans le test d'Ames sur Salmonella/microsome, nifédipine à des doses allant jusqu'à 12 500 µg par plaque n'a provoqué aucun effet bactériotoxique. En outre, aucune augmentation du nombre de mutants proportionnelle à la dose et biologiquement pertinente à un niveau deux fois supérieur à celui du contrôle négatif n'a été notée.

### **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:II97-102.
5. Fleckenstein, A.: Specific Pharmacology of Calcium in Myocardium, Cardiac Pacemakers and Vascular Smooth Muscle. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 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): 921-927.
27. Product Monograph <sup>Pr</sup>ADALAT® XL® (Nifedipine extended-release tablets) Bayer standard, Bayer Inc. Control No: 194331. Date of Revision: July 25, 2016

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**PrAG-Nifedipine ER**

Comprimés à libération prolongée de nifédipine USP

60mg

*Ce dépliant est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne vous dira pas tout sur AG-Nifedipine ER. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.*

**À PROPOS DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

AG-Nifedipine ER est utilisé pour:

**Angor chronique stable**

AG-Nifedipine ER peut être utilisé chez les patients pour traiter l'angor stable chronique.

**Hypertension artérielle**

AG-Nifedipine ER peut être utilisé chez les patients pour gérer une pression artérielle élevée à modérée.

**Effet du médicament:**

AG-Nifedipine ER gère l'hypertension artérielle et l'angor chronique stable. Il est appelé un "bloqueur des canaux calciques". Bien que le mécanisme par lequel AG-Nifedipine ER réduit la pression artérielle et soulage l'angor ne soit pas complètement connu, on pense qu'il est dû à la capacité de AG-Nifedipine ER d'élargir et de détendre les vaisseaux sanguins.

**Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament:**

Vous ne devez pas utiliser AG-Nifedipine ER si vous:

- êtes allergique à nifédipine ou à l'un des ingrédients non médicinaux
- avez des allergies à d'autres médicaments similaires à AG-Nifedipine ER (antagonistes du calcium dihydropyridines)
- êtes enceinte, vous allaitez ou vous êtes une femme en âge de procréer
- avez une hypotension artérielle sévère ou vous êtes en état de choc
- prenez le médicament rifampicine
- avoir une poche Kock (une poche ou un réservoir créé à l'intérieur de l'abdomen avec une partie du gros intestin pour lequel un tube ou un cathéter peut être inséré à travers la paroi abdominale pour drainer le réservoir)

- une maladie du foie modérée à grave
- avez rétrécissement important de l'estomac ou des intestins

**Ingrédient médicinal:**

Nifédipine

**Ingrédients non médicinaux**

Polyéthylène oxyde, chlorure de sodium, hypromellose, butyl hydroxyl toluène, povidone, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge, acétate de cellulose, polyéthylène glycol

En plus des ingrédients non médicinaux ci-dessus des comprimés de 60 mg, il s'agit d'un système d'enrobage par film et d'une encre d'impression.

Les composants non volatiles du système d'enrobage par film sont hypromellose, hydroxypropylcellulose, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge et les composants non volatiles du noir Les encres à imprimer sont le glaçage shellac, le noir d'oxyde de fer, le propylène glycol et l'hydroxyde d'ammonium.

**Les formes posologiques sont :**

Le médicament dans AG-Nifedipine ER est emballé dans une coquille non absorbable qui a été spécialement conçu pour libérer lentement le médicament à une vitesse constante dans le temps afin que le corps puisse l'absorber. La coquille passera dans vos selles une fois que votre corps aura absorbé le médicament. C'est normal et il n'y a pas de quoi s'inquiéter.

Comprimés à libération prolongée 60 mg

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Avant de prendre AG-Nifedipine ER, parlez à votre médecin ou à un pharmacien si vous:

- êtes enceinte ou vous allaitez
- souffrez d'insuffisance cardiaque, d'une maladie du foie, d'une maladie rénale ou d'une maladie coronarienne
- vous avez un angor instable (douleur thoracique soudaine qui se produit au repos et qui s'aggrave de plus en plus)
- vous avez récemment eu une crise cardiaque ou vous avez une maladie cardiaque appelée sténose aortique (rétrécissement d'une valve dans votre cœur)
- avoir une maladie de rétrécissement gastro-intestinal préexistante

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT CE QUI SUIT

- avoir le diabète
- avoir des antécédents de mauvaise circulation sanguine dans le cerveau.
- devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale
- êtes un homme et vous avez à plusieurs reprises échoué à engendrer un enfant par fécondation in vitro

si vous conduisez et utilisez des machines: Avant d'accomplir des tâches nécessitant une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à AG-Nifedipine ER. Votre capacité à conduire ou à utiliser des machines peut être en particulier au début du traitement, lors du changement de médicament ou en association avec de l'alcool.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris des médicaments prescrits par d'autres médecins, des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels ou des médecines alternatives.

Ce qui suit peut interagir avec AG-Nifedipine ER:

#### Interactions médicament-médicament

- antifongiques azoliques (kétoconazole, itraconazole ou fluconazole)
- cyclosporine
- carbamazépine
- cimétidine, ranitidine
- diltiazem
- digoxine
- érythromycine, clarithromycine
- la fluoxétine
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir ou amprénavir)
- néfazodone
- phénobarbital
- phénytoïne
- quinidine
- quinupristine/dalfopristine
- tacrolimus
- rifampicine
- acide valproïque
- médicaments hypotenseurs, y compris les bêta-bloquants
- benzodiazépines
- cisapride
- anticoagulants à la coumarine
- warfarine
- imipramine

- propafénone
- terfénadine

#### Interactions médicament-aliment

Ne pas manger de pamplemousse ou boire du jus de pamplemousse pendant que vous utilisez ce médicament.

#### Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis

### UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Vous devez avaler AG-Nifedipine ER en entier. Ne pas mordre, mâcher, diviser ou écraser les comprimés. Cela peut entraîner une libération immédiate importante du médicament.

Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans nourriture.

Votre médecin vous dira quelle quantité de ce médicament utiliser et à quelle fréquence. Votre dose devra peut-être être changée plusieurs fois afin de déterminer ce qui vous convient le mieux. Suivez à la lettre le plan de traitement de votre médecin afin d'atteindre et de maintenir votre cible de pression artérielle et de vous soulager de l'angine de poitrine. N'utilisez pas plus de médicaments que ce que votre médecin vous a prescrit.

N'interrompez pas le traitement vous-même. Si vous avez un problème avec un médicament, informez toujours votre médecin.

La posologie doit être individualisée.

#### Dose habituelle:

Les doses supérieures à 90 mg par jour ne sont pas recommandées.

Angor chronique stable

- Dose de départ : 30 mg une fois par jour

Hypertension artérielle

- Dose de départ : 30 mg une fois par jour

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

#### Surdosage

En cas de surdosage accidentel, appelez immédiatement votre professionnel de la santé ou votre centre antipoison, même en l'absence de symptômes.

Si vous croyez avoir pris trop de AG-Nifedipine ER, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptômes.

#### Dose oubliée

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT CE QUI SUIT**

Si vous oubliez une dose ou oubliez de prendre votre médicament, utilisez-le dès que vous le pouvez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, attendez jusqu'à ce que vous utilisiez le médicament et sautez la dose oubliée. Ne prenez pas de médicament supplémentaire pour compenser une dose oubliée, sauf sur l'avis de votre médecin.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires peuvent inclure :

- maux de tête, anxiété, engourdissement et/ou picotements (hypoesthésie), confusion, insomnie, nervosité, faiblesse, mouvements musculaires excessifs
- vertiges, fatigue
- nausée, maux d'estomac, indigestion, bouche sèche
- élargissement des gencives
- douleurs musculaires ou articulaires, crampes dans les jambes, maux de dos
- éruption, démangeaisons, sensibilité au soleil
- impuissance, hypertrophie mammaire chez l'homme, trouble menstruel chez la femme
- production d'urine anormalement élevée, 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.**

AG-Nifedipine ER peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

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

Symptôme / Effet	Parlez avec votre médecin ou un pharmacien		Arrêtez de prendre des médicaments et cherchez une aide médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
Commun Respiration sifflante ou difficulté à respirer			√
Angine de poitrine : oppression thoracique, douleur			√

	thoracique			
	<b>Œdème :</b> gonflement des tissus des mains, des chevilles, des pieds ou des jambes	√		
	Crampes abdominales		√	
	Vomissement		√	
	Diarrhée		√	
	Rythme cardiaque irrégulier			√
	Pouls rapide			√
Rare	Constipation		√	
	<b>Réactions allergiques :</b> difficulté à respirer ou à avaler, éruption ou urticaire (rougeur, démangeaisons et brûlures intenses), gonflement du visage, de la gorge, de la langue, des lèvres, des yeux, des mains, des pieds, des chevilles ou du bas des jambes			√

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

Symptôme/Effet	Parlez avec votre médecin ou un pharmacien		Arrêtez de prendre des médicaments et cherchez une aide médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
Pression artérielle faible :		√	

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT CE QUI SUIT**

	vertiges, évanouissements, étourdissements			
Inconnu	<b>Trouble du foie (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> attaque cardiaque			√
	<b>Épidermique toxique Nécrolyse :</b> desquamation grave de la peau, surtout dans la bouche et les yeux			√
	<b>Intestinale (intestin) Obstruction :</b> abdomen enflé, dur ou douloureux, vomissements et constipation / pas de selles.			√

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

Visiter la page Web sur le signalement des réactions indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffectcanada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment présenter un rapport en ligne, par courrier ou par fax; ou  
Téléphoner sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit aucun avis médical.

**PLUS D'INFORMATION**

Pour en savoir davantage au sujet de AG-Nifedipine ER:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie intégrale du produit qui a été rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les renseignements sur le médicament pour le patient. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), ou en téléphonant au 450-449-9272.

Ce dépliant a été préparé par  
Angita Pharma Inc.  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3

Dernière révision: le 21 janvier 2021

*Ce n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu lors de la prise AG-Nifedipine ER, contactez votre médecin ou votre pharmacien.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conserver à la température ambiante (15 à 30 ° C).  
Protéger de la lumière et de l'humidité.

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

Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Demandez à votre professionnel de la santé quel est le meilleur moyen d'éliminer tout médicament obsolète ou dont vous n'avez plus besoin.