

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr} **CRÈME DE NIFÉDIPINE ET DE CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE SEAFORD**

crème, 0,3 %/1,5 % p/p, rectale

Nifédipine : antagoniste du calcium,
ATC : C08CA05

Lidocaïne : anesthésique local,
ATC : C05AD01

Seaford Pharmaceuticals Inc.
28-1530 Drew Road
Mississauga ON, L5S 1W8

Date d'approbation initiale :
MAY 30, 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 265823

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose manquée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des réactions indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	15
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants	16
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	16
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3 Interactions médicament-comportement	17
9.4 Interactions médicament-médicament.	17

9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	25
9.7	Interactions médicaments-tests de laboratoire	26
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1	Mode d'action	26
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	27
	Absorption :	27
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	30
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	30
14	ESSAIS CLINIQUES	31
14.1	Essai par indication	31
	Fissures anales chroniques	31
14.2	Résultats de l'étude	32
15	MICROBIOLOGIE	32
	Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
	Toxicologie générale :.....	32
	Cancérogénicité :.....	34
	Génotoxicité :	35
	Toxicologie pour la reproduction et le développement :	35
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE référence	36
	INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est indiquée chez les adultes pour le traitement des fissures anales primaires chroniques qui ne se sont pas améliorées avec l'utilisation d'émollients fécaux et d'agents anesthésiques topiques.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication pour l'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Il convient donc d'être prudent dans cette population et de la surveiller de près. Les données tirées de l'expérience laissent entendre que l'utilisation de la lidocaïne au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité. (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Populations particulières et 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières).

2 CONTRE-INDICATIONS

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée en cas de :

- Patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité à la lidocaïne et/ou aux anesthésiques locaux à liaison amide ou aux autres composants de la crème, y compris tout ingrédient non médicinal. La liste complète se trouve dans la section 6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE
- Patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité à la nifédipine ou à d'autres dihydropyridines antagonistes du calcium, en raison du risque théorique de réactivité croisée.
- Grossesse ou femmes qui ont l'intention de devenir enceintes, et femmes qui allaitent.
- Patients atteints de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique et patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase qui sont plus susceptibles de présenter une méthémoglobinémie d'origine médicamenteuse
- Hypotension sévère
- Insuffisance cardiaque
- Choc cardiovasculaire
- Infarctus du myocarde récent (au cours du mois précédent)
- Angine de poitrine instable
- Utilisation concomitante du diltiazem Voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
- Ne pas utiliser en grandes quantités

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

La CRÈME DE NIFÉDIPINE ET DE CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE SEAFORD peut causer la méthémoglobinémie, un trouble sanguin rare, mais grave. Elle peut apparaître jusqu'à deux heures

après l'utilisation de la CRÈME DE NIFÉDIPINE ET DE CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE SEAFORD. Cessez l'utilisation de la CRÈME DE NIFÉDIPINE ET DE CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE SEAFORD et consultez immédiatement un professionnel de la santé si les symptômes suivants apparaissent : de la faiblesse, de la confusion, des maux de tête, de la difficulté à respirer et/ou la peau pâle, grise ou bleue.

[Voir 8. EFFETS INDÉSIRABLES](#)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Personnes âgées (> 65 ans) : des données liées à l'expérience suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences en termes d'innocuité. ([voir 4. 2 DOSE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE](#) et [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Personnes âgées](#)).

L'évaluation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque doit être envisagée avant l'instauration du traitement et pendant le traitement, en particulier chez les personnes présentant un risque plus élevé d'effets systémiques. Cessez l'utilisation si une hypotension importante ou un changement de la fréquence cardiaque est observé.

La grossesse devrait être exclue avant le début du traitement ([voir 2. CONTRE-INDICATIONS](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

– Adultes (18 à 65 ans) :

Un centimètre de crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford pour usage topique (équivalent à environ 2,5 à 3 grammes de crème) administré jusqu'à 1 cm dans l'anus ou autour de l'anus (par voie périanale), deux fois par jour pendant 3 semaines.

Une dose contient environ 7,5 mg à 9 mg de nifédipine et 37,5 mg à 45 mg de lidocaïne.

– Personnes âgées (> 65 ans) :

Les patients âgés devraient être surveillés de près, car ils pourraient être plus sensibles aux effets systémiques, les concentrations sanguines de la lidocaïne étant plus élevées après l'administration de doses répétées.

– Enfants (moins de 18 ans) :

Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pour l'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

Pour application à l'intérieur ou autour de l'anus.

Appliquez jusqu'à 1 cm à l'intérieur et autour de l'anus :

Allongez-vous sur le côté gauche, retirez le bouchon du tube et fixez l'applicateur (canule). Il y a 10 repères sur le côté du tube, à intervalles d'environ 1 cm. Pressez une petite quantité de crème pour lubrifier la canule et introduisez-la dans l'anus (jusqu'à 1 cm à l'intérieur de l'anus). Relâchez la crème jusqu'à ce que le repère suivant sur le tube soit atteint (équivalent à environ 2,5 à 3 grammes de crème).

Restez allongé sur le côté gauche pendant 3 à 5 minutes après l'application.

4.5 Dose manquée

Si vous avez oublié de prendre ce médicament à l'heure prévue, ne prenez pas une double dose. Attendez le moment de prendre la dose suivante, qui doit être prise à l'heure habituelle. Suivez le traitement recommandé par le médecin.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de toxicité générale due au surdosage n'a été rapporté après l'application topique de la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford. En cas d'intoxication après application topique de la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford, les effets systémiques devraient être analogues à ceux provoqués par la nifédipine et la lidocaïne en général par d'autres voies d'administration.

La toxicité générale aiguë des anesthésiques locaux est généralement liée à des concentrations plasmatiques élevées lors de l'utilisation thérapeutique d'anesthésiques locaux et qui provient principalement du système nerveux central et du système cardiovasculaire. Il faut tenir compte que des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques pertinentes sur le plan clinique (c.-à-d. des effets toxiques) pourraient se produire lors de l'utilisation de la lidocaïne et d'autres anesthésiques locaux ou agents ayant une structure moléculaire semblable, ainsi qu'avec les antiarythmiques de classes I et III, en raison des effets additifs de ces médicaments ([voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle, appelez immédiatement un centre antipoison.

Symptômes :

Il existe plusieurs cas bien documentés de surdosage de nifédipine orale à libération immédiate. Les symptômes suivants sont observés en cas d'intoxication sévère à la nifédipine : troubles de la conscience jusqu'au coma, chute de la tension artérielle, tachycardie/bradycardie, hyperglycémie, acidose métabolique, hypoxie, choc cardiogénique avec œdème pulmonaire.

Les réactions toxiques touchant le système nerveux central se manifestent progressivement avec la lidocaïne par des signes et des symptômes de gravité croissante. Les premiers symptômes sont la paresthésie péri-buccale, l'engourdissement de la langue, la sensation de tête légère, l'hyperacousie et l'acouphène. Les troubles de la vue et les tremblements musculaires sont des symptômes plus graves et précèdent le début des convulsions généralisées. Une perte de conscience et des convulsions de type grand mal peuvent s'ensuivre et durer de quelques secondes à plusieurs minutes. L'hypoxie et l'hypercapnie surviennent rapidement à la suite des convulsions, en raison de l'activité musculaire accrue combinée à l'interférence avec la respiration normale. Une apnée peut se produire dans les cas graves. L'acidose, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hypoxie intensifient et prolongent les effets toxiques des anesthésiques locaux.

Le rétablissement est dû à la redistribution et au métabolisme de l'anesthésique local. Il peut être rapide, à moins qu'on ait administré de grandes quantités de médicament.

On observe parfois des effets sur le système cardiovasculaire lorsque les concentrations systémiques sont élevées; ces effets comprennent l'hypotension grave, la bradycardie, les arythmies et le collapsus cardiovasculaire.

Les effets toxiques cardiovasculaires sont généralement précédés de signes de toxicité au niveau du système nerveux central, à moins que le patient reçoive un anesthésique général ou soit en sédation profonde après l'administration d'un médicament comme une benzodiazépine ou un barbiturique.

Méthémoglobinémie

De rares cas de méthémoglobinémie ont été signalés lors de l'utilisation de lidocaïne topique.

La méthémoglobinémie légère se caractérise par une cyanose tissulaire, une décoloration de la peau de couleur gris bleuté ou brunâtre, en particulier autour des lèvres et du lit des ongles, qui n'est pas inversée en respirant de l'oxygène à 100 %. Les signes cliniques peuvent également inclure une pâleur et une marmorisation.

Une méthémoglobinémie sévère (concentrations de MetHb supérieures à environ 25 %) est associée à des signes d'hypoxémie, c'est-à-dire dyspnée, tachycardie et dépression de la conscience.

Une méthémoglobinémie médicamenteuse peut survenir lors de l'utilisation de médicaments, y compris, mais sans s'y limiter, les aminoamides, les sulfonamides, l'acétanilide, les colorants d'aniline, la benzocaïne, la lidocaïne, la chloroquine, la dapsonne, le naphthalène, les nitrates et les nitrites, la nitrofurantoïne, la nitroglycérine, le nitroprussiate, la pamaquine, l'acide para-aminosalicylique, la phénacétine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primaquine et la quinine.

Il a été démontré que l'acétaminophène induit la formation de méthémoglobine *in vitro* et chez les animaux. Chez les humains, la formation de méthémoglobine est très rare aux doses thérapeutiques et aux surdoses d'acétaminophène.

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée chez les patients atteints de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique. Les patients atteints d'insuffisance en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) sont plus sensibles à la méthémoglobinémie induite par les médicaments ([voir 2. CONTRE-INDICATIONS, 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Traitement :

En ce qui concerne le traitement avec la nifédipine, l'élimination de l'ingrédient actif et le rétablissement de conditions cardiovasculaires stables sont prioritaires. Après une ingestion orale, un lavage gastrique complet est indiqué, si nécessaire en association avec une irrigation de l'intestin grêle. L'hémodialyse n'a aucune utilité, car la nifédipine n'est pas dialysable, mais la plasmaphérèse est recommandée (forte liaison aux protéines plasmatiques, volume de distribution relativement faible).

Une hypotension cliniquement significative exige un soutien cardiovasculaire actif, y compris la surveillance des fonctions cardiaques et respiratoires incluant l'élévation des extrémités et l'attention portée au volume des liquides circulants et au débit urinaire.

L'hypotension résultant d'une vasodilatation artérielle peut aussi être traitée par le calcium (10 mL de solution de gluconate de calcium à 10 % administrée lentement par voie intraveineuse et répétée si nécessaire). En conséquence, les concentrations de calcium sérique peuvent atteindre des niveaux supérieurs à la normale ou légèrement élevés. Si l'augmentation de la tension artérielle est insuffisante avec le calcium, les sympathomimétiques vasoconstricteurs tels que la dopamine ou la noradrénaline sont en outre administrés en dernier recours, seulement aux patients ne souffrant pas d'arythmie cardiaque ou de cardiopathie ischémique et lorsque les autres mesures plus sûres ont échoué. La posologie de ces médicaments est déterminée uniquement par l'effet obtenu. L'administration d'un liquide ou d'un volume supplémentaire doit être effectuée avec prudence en raison du risque de surcharge du cœur.

On a observé une bradycardie et/ou des bradyarythmies dans certains cas de surdosage de nifédipine. Des mesures cliniques appropriées, tenant compte de la nature et de la gravité des symptômes, doivent être appliquées.

Il faut d'abord penser à la prévention, surtout par une surveillance attentive et constante des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires et de l'état de conscience du patient après chaque administration d'anesthésique local. Au premier signe de changement, il faut administrer de l'oxygène.

La première étape de la prise en charge des réactions toxiques générales consiste à s'assurer que les voies respiratoires sont libres, à les maintenir ainsi et à fournir une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène et un système capable de fournir une pression positive immédiate dans les voies respiratoires à l'aide d'un masque. On peut ainsi prévenir les convulsions si elles ne se sont pas encore manifestées.

Si le patient présente des convulsions, l'objectif du traitement est de maintenir la ventilation et l'oxygénation, et de soutenir la circulation. On doit donner de l'oxygène et assister la ventilation si nécessaire (masque et sac ou intubation trachéale). Si les convulsions ne cessent pas spontanément en 15 à 20 secondes, administrer un anticonvulsivant par voie intraveineuse pour faciliter une ventilation et une oxygénation adéquates. Le thiopental sodique i.v. à raison de 1 à 3 mg/kg de poids corporel est le premier choix. Ou encore, on peut administrer du diazépam i.v. à raison de 0,1 mg/kg de poids corporel, bien que l'action de ce médicament soit lente. Les convulsions prolongées peuvent nuire à la ventilation et à l'oxygénation du patient. Le cas échéant, l'injection d'un myorelaxant (p. ex., succinylcholine à raison de 1 mg/kg de poids corporel) facilitera la ventilation et l'oxygénation peut être contrôlée. On doit envisager une intubation endotrachéale précoce quand on utilise de la succinylcholine pour contrôler l'activité motrice convulsive.

Si une dépression cardiovasculaire devient évidente (hypotension, bradycardie), il faut administrer de 5 à 10 mg d'éphédrine i.v. et répéter cette dose après 2 à 3 minutes si nécessaire.

Si un arrêt circulatoire survient, on doit procéder immédiatement à la réanimation cardiorespiratoire. Il est essentiel d'assurer une oxygénation et une ventilation continues et de fournir une assistance circulatoire et un traitement pour l'acidose, puisque l'hypoxie et l'acidose intensifieront la toxicité générale des anesthésiques locaux. On doit administrer de l'épinéphrine (de 0,1 à 0,2 mg en injection intraveineuse ou intracardiaque) le plus tôt possible, et répéter la dose au besoin.

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, veuillez contacter votre centre antipoison régional.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Rectale	Crème / nifédipine 0,3 % p/p et chlorhydrate de lidocaïne 1,5 % p/p / Chaque gramme de crème contient 3 mg de	Alcool cétostyréylique – Type A, monostéarate de glycérol, stéarate de macrogol, paraffine blanche molle, parahydroxybenzoate de propyle, propylène glycol, eau purifiée, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, triglycérides à chaîne moyenne.

nifédipine et 15 mg de chlorhydrate de lidocaïne
--

Emballage

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est disponible en tube d'aluminium de 30 g doté d'une canule couverte d'un bouchon dans une boîte en carton. Puisque la nifédipine est photosensible, l'emballage primaire (tube) est fabriqué en matériel photoprotecteur.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir 3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Généralités

Éviter le contact avec les yeux; si cela se produit, rincez abondamment avec de l'eau.

Une dose excessive ou des intervalles courts entre les doses de crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford peuvent entraîner des concentrations plasmatiques élevées de nifédipine, de lidocaïne et/ou de leur métabolites, ce qui peut se traduire par des effets indésirables graves ou qui mettent la vie en danger. Il faut demander aux patients de respecter strictement la dose recommandée, de cesser le traitement et de consulter un professionnel de la santé si les symptômes suivants apparaissent : de la faiblesse, de la confusion, des maux de tête, de la difficulté à respirer et/ou la peau pâle, grise ou bleue, car il peut s'agir de signes de méthémoglobinémie, un trouble rare, qui peut apparaître jusqu'à deux (2) heures après l'utilisation.

Il est conseillé de contrôler la tension artérielle au début et périodiquement pendant le traitement.

En cas d'échec du traitement avec la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford (absence d'amélioration ou aggravation des fissures anales ou des symptômes), le traitement doit être arrêté.

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford doit être utilisée avec prudence en présence d'un sepsis et/ou d'un traumatisme sévère de la muqueuse et d'une phlogose (inflammation) dans la région d'application, car cela peut causer une absorption rapide et/ou excessive des substances actives et possiblement augmenter le risque d'effets toxiques systémiques.

La gestion des réactions indésirables graves peut exiger l'utilisation d'équipement de réanimation, d'oxygène et d'autres médicaments de réanimation ([voir 5. SURDOSAGE](#)).

TENIR CE MÉDICAMENT HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les tests de génotoxicité réalisés avec la lidocaïne ou la nifédipine n'ont présenté aucune indication de potentiel mutagène.

Un métabolite de la lidocaïne, la 2,6-xylidine, a montré de faibles signes d'activité dans certains tests de génotoxicité. [Voir 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour obtenir de plus amples renseignements sur la cancérogénicité de la 2,6-xylidine.

Cardiovasculaire

- **Nifédipine**

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée chez les patients

souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypotension sévère, d'infarctus du myocarde récent (au cours du mois précédent), d'angine de poitrine instable ou de choc cardiovasculaire. L'utilisation concomitante avec le diltiazem est également contre-indiquée. (Voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation de la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford chez les patients traités par des bêtabloquants ou des antihypertenseurs doit être supervisée par le médecin. On doit faire preuve de prudence en raison de risques accrus d'hypotension sévère, d'exacerbation de l'angine de poitrine ou d'insuffisance cardiaque congestive. Voir 9.4. Interactions médicament-médicament.

Hypotension excessive chez les patients souffrant d'angine de poitrine

Étant donné que la nifédipine orale abaisse la résistance vasculaire périphérique et la tension artérielle, la nifédipine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'angine de poitrine qui sont susceptibles de développer une hypotension et chez ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale.

Occasionnellement, une hypotension excessive et mal tolérée et une syncope ont été rapportées (voir 8. EFFETS INDÉSIRABLES), généralement au cours de la titration initiale ou lors d'un ajustement subséquent à la hausse de la dose, et peut être plus probable chez les patients prenant des bêtabloquants en concomitance. Il faut cesser de prendre le médicament en cas d'hypotension (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Des cas d'hypotension sévère et/ou d'augmentation des besoins en volume de liquide ont été signalés chez des patients recevant de la nifédipine par voie orale avec un bêtabloquant et ayant subi un pontage coronarien sous anesthésie au fentanyl à forte dose. L'interaction avec le fentanyl à forte dose semble être due à l'association de la nifédipine orale et d'un bêtabloquant, mais la possibilité qu'elle se produise avec la nifédipine orale seule, avec de faibles doses de fentanyl dans d'autres procédures chirurgicales, ou avec d'autres analgésiques narcotiques ne peut être exclue. Lorsqu'une intervention chirurgicale utilisant une forte dose de fentanyl est envisagée, le médecin doit être conscient de ces problèmes potentiels et, si l'état du patient le permet, il doit laisser suffisamment de temps (au moins 36 heures) pour que la nifédipine soit éliminée de l'organisme avant l'intervention.

Augmentation des cas d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde récent (au cours du mois précédent). Dans de rares cas, les patients, en particulier ceux qui souffrent d'une maladie coronarienne obstructive grave, ont présenté une augmentation de la fréquence, de la durée et/ou de la sévérité de l'angine de poitrine ou un infarctus aigu du myocarde lors de l'instauration de la nifédipine orale ou au moment de l'augmentation de la posologie. La nifédipine ne doit pas être utilisée avant que le patient soit stabilisé. La nifédipine peut augmenter le risque de nouvel infarctus et diminuer la survie chez les patients traités rapidement après un infarctus du myocarde.

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée chez les patients qui présentent une angine de poitrine instable, en raison du risque accru d'infarctus du myocarde et d'ischémie récurrente.

Sevrage des bêtabloquants

Les patients qui souffrent d'angine de poitrine et qui ont récemment cessé de prendre des bêtabloquants peuvent développer un syndrome de sevrage avec augmentation de l'angine au début du traitement par la nifédipine. Il est important de diminuer les bêtabloquants si possible, plutôt que de les arrêter brusquement avant de commencer la nifédipine.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque. Une hypotension sévère et une diminution du débit cardiaque suite à l'administration de nifédipine par voie orale ont été signalées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère. Dans de rares cas, des patients recevant des bêtabloquants ont développé une insuffisance cardiaque après avoir commencé un traitement à la nifédipine.

La prudence est de mise chez les patients présentant une sténose aortique sévère, car la nifédipine peut provoquer une insuffisance cardiaque si la pression en fin de diastole est élevée.

Hypotension/fréquence cardiaque

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypotension sévère. La nifédipine étant un vasodilatateur artériel et artériolaire, une hypotension et une augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque peuvent survenir. La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent donc être surveillées attentivement pendant le traitement par la nifédipine, en particulier chez les patients susceptibles de développer une hypotension, ceux qui ont des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire et ceux qui prennent des médicaments connus pour abaisser la pression artérielle.

Œdème périphérique

Des œdèmes périphériques légers à modérés (principalement au niveau des extrémités inférieures), typiquement associés à une vasodilatation artérielle et non dus à un dysfonctionnement du ventricule gauche, ont été signalés chez des patients traités par nifédipine orale. Chez les patients dont l'angine ou l'hypertension se complique d'une insuffisance cardiaque congestive, il faut veiller à différencier cet œdème périphérique des effets d'un dysfonctionnement accru du ventricule gauche.

• Lidocaïne

La lidocaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une bradycardie ou une altération de la fonction cardiovasculaire, car ils peuvent être moins aptes à compenser les modifications fonctionnelles associées à la prolongation de la conduction auriculoventriculaire produite par les anesthésiques locaux à liaison amide. Il faut utiliser la lidocaïne avec prudence chez les personnes qui présentent un choc sévère. Les patients traités avec des médicaments antiarythmiques (p. ex., amiodarone, mexilétine) devraient être surveillés, car les effets cardiaques de ces médicaments et de la lidocaïne peuvent s'additionner. [Voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.](#)

Les patients présentant un bloc cardiaque partiel ou complet doivent faire l'objet d'une attention particulière, car les anesthésiques locaux peuvent déprimer la conduction myocardique.

Conduite de véhicules et utilisation de machinerie

La prudence est requise lors de la conduite ou de l'utilisation d'un véhicule ou de machinerie potentiellement dangereuse.

Système endocrinien et métabolisme

Le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford doit être utilisée avec prudence chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique. Les patients âgés devraient être surveillés de plus près en raison des effets systémiques toxiques. [Voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE.](#)

Puisque les anesthésiques locaux à liaison amide tels que la lidocaïne sont métabolisés par le foie, ils doivent être utilisés avec prudence, surtout à des doses répétées, chez les patients atteints de troubles hépatiques. Étant incapables de métaboliser normalement les anesthésiques locaux, les patients atteints d'une affection hépatique grave risquent davantage de présenter des concentrations plasmatiques toxiques.

Considérations périopératoires

Un grand nombre de médicaments utilisés au cours de l'anesthésie peuvent déclencher une hyperthermie maligne familiale. Il a été démontré que l'emploi d'anesthésiques locaux à liaison amide dans l'hyperthermie maligne est sûr. Cependant, le blocage nerveux ne préviendra pas nécessairement l'apparition d'une hyperthermie maligne au cours d'une intervention chirurgicale. Il est aussi difficile de prévoir la nécessité d'une anesthésie générale additionnelle. Par conséquent, on doit avoir établi un protocole standard pour la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Système rénal

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

La lidocaïne est métabolisée essentiellement par le foie en monoéthylglycinexylidine (MEGX, qui exerce une certaine activité sur le SNC), puis en ses métabolites, la glycinexylidine (GX) et la 2,6-diméthylaniline. Seulement une petite fraction (2 %) de la lidocaïne est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. La pharmacocinétique de la lidocaïne et de son métabolite principal n'a pas été modifiée de façon significative chez les patients sous hémodialyse (n=4) ayant reçu une dose de lidocaïne administrée par voie intraveineuse (i.v.). On ne prévoit donc pas que l'insuffisance rénale influe de manière significative sur la pharmacocinétique de la lidocaïne lorsque la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est utilisée pour un traitement de courte durée et conformément aux instructions posologiques.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise la lidocaïne chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave, étant donné que la lidocaïne et/ou ses métabolites peuvent s'accumuler pendant le traitement et entraîner des effets indésirables toxiques.

Pour obtenir des renseignements plus complets concernant les mises en garde et les précautions, veuillez consulter la monographie de produit pertinente ([voir 17. MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE](#)).

Santé reproductive : potentiel chez la femme et chez l'homme.

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les femmes qui prévoient le devenir. [Voir 2. CONTRE-INDICATIONS et 7.1.1. POPULATIONS PARTICULIÈRES – Femmes enceintes.](#)

• Fertilité

Dans certains cas de fécondation *in vitro*, la nifédipine a été associée à des modifications biochimiques réversibles des spermatozoïdes. Des études *in vitro* ont montré que la nifédipine peut inhiber l'expression des récepteurs mannose-ligand, empêchant ainsi les spermatozoïdes de se fixer à la zone pellucide et altérant la fonction spermatique. Chez les hommes qui, à plusieurs reprises, ne parviennent pas à engendrer un enfant par fécondation *in vitro*, et lorsqu'aucune autre explication n'a pu être trouvée, la nifédipine doit être considérée comme une cause possible.

Une étude *in vivo* sur des rats a montré que la nifédipine est associée à des effets néfastes et réversibles sur la fonction spermatique. Aucune modification de la fertilité attribuable à la lidocaïne n'a été signalée. [Voir 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

- **Risque tératogène**

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement ([voir 2. CONTRE-INDICATIONS, 7.1.1. Femmes enceintes, 7.1.2. Allaitement](#))

Les études sur les souris, les rats et les lapins ont montré que la nifédipine peut provoquer des effets tératogènes (nombre accru de mortalités fœtales et de résorptions). [Voir 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

Des études portant sur la lidocaïne n'ont démontré aucun risque important pour le fœtus. [Voir 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

Sensibilité/résistance

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée pour les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité à la lidocaïne et/ou aux anesthésiques locaux à liaison amide ou aux autres composants de la crème, y compris tout ingrédient non médicinal.

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est également contre-indiquée pour les patients qui présentent une hypersensibilité à la nifédipine ou à d'autres antagonistes du calcium de la famille des dihydropyridines, en raison du risque théorique de réactivité croisée.

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford contient du méthylparahydroxybenzoate de sodium et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques, même retardées.

Il faut utiliser la lidocaïne avec prudence chez les personnes qui présentent une hypersensibilité médicamenteuse connue. Les patients allergiques aux dérivés de l'acide para-aminobenzoïque (procaïne, tétracaïne, benzocaïne, etc.) n'ont pas montré de sensibilité croisée à la lidocaïne.

Peau

L'administration topique du médicament pendant des périodes prolongées peut provoquer des réactions de sensibilité, de l'hyperémie locale et des saignements qui disparaissent à l'arrêt du traitement.

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford pour usage rectal doit être utilisée avec prudence en présence d'un sepsis et/ou d'un traumatisme sévère de la muqueuse et d'une phlogose (inflammation) dans la région d'application, car cela peut causer une absorption rapide et/ou excessive des substances actives et possiblement augmenter le risque d'effets toxiques systémiques.

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford contient du propylène glycol et de l'alcool cétostéarylique qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple, une dermatite de contact).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée pendant la grossesse ([voir 2. CONTRE-INDICATIONS](#)).

La nifédipine et la lidocaïne traversent la barrière placentaire.

Les études sur les souris, les rats et les lapins ont montré que la nifédipine peut provoquer des effets tératogènes (nombre accru de mortalités fœtales et de résorptions). [Voir 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

Des études animales portant sur la lidocaïne n'ont démontré aucun risque important pour le fœtus. [Voir 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

7.1.2 Allaitement

La crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est contre-indiquée pendant l'allaitement ([voir 2. CONTRE-INDICATIONS](#)).

La nifédipine et la lidocaïne sont excrétées dans le lait maternel.

Les métabolites de la lidocaïne sont également excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication pour l'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : des données liées à l'expérience suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences en termes d'innocuité. Les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets systémiques, les concentrations sanguines de la lidocaïne étant plus élevées après l'administration de doses répétées. Il convient donc d'être prudent avec cette population et de la surveiller de près.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

Lidocaïne

Les effets indésirables qui suivent l'administration de lidocaïne sont similaires à ceux observés avec d'autres agents anesthésiques locaux à liaison amide. Ces effets indésirables sont généralement liés à la dose et peuvent être associés à des niveaux plasmatiques élevés provoqués par une surdose ou une absorption rapide, ou peuvent découler d'une hypersensibilité, d'une idiosyncrasie ou d'une tolérance réduite de la part du patient. Les effets indésirables graves sont généralement de nature systémique.

Nifédipine

Puisque les médicaments contenant de la nifédipine ont un effet vasodilatateur, une hypotension, une tachycardie ou une syncope peuvent survenir.

Les données sur l'innocuité qui appuient l'utilisation de la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford ont été recueillies lors d'études cliniques menées sur des patients souffrant de fissures anales ou présentant une muqueuse anorectale endommagée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les sujets recevant la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford étaient une hyperémie/érythème local signalé chez 2 % à 4 % des patients, des maux de tête, des douleurs sphinctériennes, une hypertension, une incontinence fécale, des nausées, des vomissements, des proctorragies lors de la défécation.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Le taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans l'étude P001/98 portant sur 55 patients présentant des fissures anales chroniques traités avec la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford deux fois par jour pendant trois semaines, la tension artérielle diastolique n'était pas significativement différente des niveaux de prétraitement.

Dans l'étude Antro-0206 menée auprès de 135 patients dont la muqueuse anorectale était endommagée (à la suite d'une chirurgie anorectale) et qui ont reçu deux fois par jour la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford pendant deux semaines, un cas de céphalée a conduit à l'arrêt du traitement. Aucun décès ni effet indésirable grave associé à la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford n'a été signalé. Le tableau suivant inclut les effets indésirables signalés plus fréquemment avec la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford par rapport à un onguent contenant de la lidocaïne galénique.

Tableau 2 - Incidence (%) des effets indésirables (≥1,5 % avec la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford) chez les patients après une chirurgie anorectale

Classification selon le système organique	Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford N= 135 (%)	Onguent contenant de la lidocaïne à 1,5 % * N = 135 (%)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige †	8 (5,9 %)	3 (2,2 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées/vomissements	11 (8,1 %)	6 (4,4 %)
Brûlures anales/prurit	8 (5,9 %)	2 (1,5 %)
Proctalgie/spasme anal	2 (1,5 %)	1 (0,7 %)
Inflammation anale/Prolapsus anal	3 (2,2 %)	2 (1,5 %)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	12 (8,9 %)	11 (8,1 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Rétention urinaire †	5 (3,7 %)	0
Troubles de la miction/dysurie ††	2 (1,5 %)	0

* : crème contenant de la lidocaïne à 1,5 % sous forme galénique.

† : la relation de cause à effet avec le médicament n'a pas été établie

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

Aucune donnée sur l'innocuité n'est disponible dans la population pédiatrique.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Aucune évaluation clinique en laboratoire n'a été effectuée dans le cadre des études d'innocuité.

Signes vitaux, constatations physiques et autres observations liées à l'innocuité

Seulement des variations légères, mais non significatives de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ont été signalées.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des réactions d'hypersensibilité dues au médicament comme l'urticaire et l'œdème ont été signalées.

Les effets indésirables suivants proviennent principalement d'études publiées.

Tableau 3 Réactions indésirables au médicament provenant d'études publiées

Classe de système de l'organisme	Fréquence	RIM
Troubles vasculaires	Fréquent	Hyperémie légère et localisée
	Peu fréquent	Hypertension; Bouffée de chaleur
	Inconnu	Hypotension
Troubles cardiaques	Inconnu	Tachycardie
Troubles du système nerveux	Fréquent	Syncope
Troubles du système immunitaire	Inconnu	Œdème de Quincke, urticaire, œdème du larynx, œdème du visage
Troubles gastro-intestinaux	Peu fréquent	Proctalgie, incontinence anale, hématochézie
Lésions, empoisonnements et complications procédurales	Peu fréquent	Œdème de la plaie

Très fréquent ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$ et $< 10\%$), peu fréquent ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$), très rare ($< 0,01\%$) y compris des signalements isolés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le traitement avec la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford peut augmenter l'effet des médicaments antihypertenseurs en raison de la présence de nifédipine.

Nifédipine

La nifédipine subit une biotransformation par le système du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4. L'administration concomitante de nifédipine avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation peut entraîner une biodisponibilité

modifiée (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT).

Lidocaïne

La cimétidine peut augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine et de lidocaïne. L'administration concomitante de la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford chez des patients traités par la digoxine peut augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine.

La lidocaïne est surtout métabolisée dans le foie par les isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 en ses deux principaux métabolites, la monoéthylglycinexylidine (MEGX) et la glycinexylidine (GX), tous deux pharmacologiquement actifs. La lidocaïne affiche une extraction hépatique élevée. Seulement une petite fraction (2 %) de la lidocaïne est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. On s'attend à ce que la clairance hépatique de la lidocaïne dépende grandement du débit sanguin.

Lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la lidocaïne, les inhibiteurs puissants du CYP1A2, comme la fluvoxamine, peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de lidocaïne. Par conséquent, on doit éviter l'administration prolongée de lidocaïne chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP1A2, comme la fluvoxamine.

Il a été démontré que lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la lidocaïne intraveineuse, l'érythromycine et l'itraconazole, deux inhibiteurs puissants du CYP3A4, produisent un effet modeste sur la pharmacocinétique de la lidocaïne intraveineuse. On a signalé que d'autres médicaments, tels que le propranolol et la cimétidine, réduisaient les effets de la lidocaïne intraveineuse, probablement en exerçant des effets sur le débit sanguin hépatique et/ou sur le métabolisme.

Lors de l'application topique de lidocaïne, il est important de surveiller les concentrations plasmatiques pour des raisons d'innocuité (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités; 8. EFFETS INDÉSIRABLES).

Des interactions pharmacodynamiques pertinentes sur le plan clinique peuvent se produire avec la lidocaïne et d'autres anesthésiques locaux ou agents ayant une structure moléculaire semblable, ainsi qu'avec les antiarythmiques de classes I et III, en raison des effets additifs de ces médicaments.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament.

Nifédipine

Le traitement avec la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford peut augmenter l'effet des médicaments antihypertenseurs sur la tension artérielle en raison de la présence de nifédipine.

Lorsque la nifédipine est administrée simultanément avec des bêtabloquants, on doit surveiller attentivement le patient, car des cas isolés de détérioration de l'insuffisance cardiaque ont été signalés.

- Digoxine : l'administration simultanée de nifédipine et de digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine et, par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. Le patient doit donc être soumis à des contrôles de précaution pour détecter les symptômes de surdosage en digoxine et, si nécessaire, la dose de glycoside doit être réduite.

- Substrats de l'enzyme du cytochrome P-450 (CYP3A4) : les médicaments connus pour être biotransformés par le cytochrome P450 sont les suivants : benzodiazépines, cisapride, tacrolimus, imipramine, propafénone, terfénadine et warfarine (voir tableau 4).
- Inhibiteurs du cytochrome P-450 (CYP3A4) : les médicaments connus pour être des inhibiteurs du système du cytochrome P450 comprennent : les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole), la cimétidine, la clarithromycine, la ciclosporine, l'érythromycine, la fluoxétine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquanavir), la néfazodone et la quinidine. On a démontré que les inhibiteurs enzymatiques du système du cytochrome P450 3A4 entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine (voir tableau 4).
- Inducteurs du cytochrome P-450 (CYP3A4) : on a démontré que les inducteurs enzymatiques du système du cytochrome P450 3A4 entraînent une diminution des concentrations plasmatiques de nifédipine, par exemple *Hypericum perforatum* (millepertuis) (voir 9.6 Interactions médicament- plante médicinale), phénobarbital, phénytoïne et rifampicine (voir tableau 4).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles de la nifédipine

Nom propre		Sour ce de preu ves	Effets	Commentaire clinique
CYP3A4 Substrats	Substrats du CYP3A4 (p. ex., cisapride, tacrolimus, benzodiazépines, imipramine, propafénone), terfénadine, warfarine)	S.O.	Les substrats enzymatiques du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), lorsqu'ils sont administrés en même temps que la nifédipine, peuvent agir comme des inhibiteurs du CYP3A4 et entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine.	Une modification posologique et une surveillance peuvent être requises.
	Cisapride	EC	L'administration simultanée de cisapride peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine.	La tension artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine doit être envisagée.
	Tacrolimus	C	La dose de tacrolimus administrée en même temps que la nifédipine peut être réduite dans certains cas.	Les concentrations plasmatiques de tacrolimus doivent être surveillées (et réduites si nécessaire).
CYP3A4 Inhibiteurs	Inhibiteurs du CYP3A4 : p. ex., antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole),	S.O.	Il a été démontré que les inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine, et	Éviter l'administration concomitante de nifédipine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. Une modification posologique et une

cimétidine, clarithromycine, ciclosporine, érythromycine, fluoxétine, inhibiteurs de la protéase du VIH, néfazodone et quinidine		donc une augmentation de l'effet hypotenseur de la nifédipine.	surveillance peuvent être requises.
Antimycosiques azolés (par exemple, kétoconazole)	T	Les médicaments de cette classe sont connus pour inhiber le système du cytochrome P450 3A4.	En cas d'administration orale en même temps que la nifédipine, une augmentation substantielle de la biodisponibilité systémique de la nifédipine due à une diminution du métabolisme de premier passage ne peut être exclue.
Cimétidine et ranitidine	EC	Des études pharmacocinétiques ont montré que l'administration simultanée de cimétidine ou de ranitidine et de nifédipine entraîne des augmentations considérables des taux plasmatiques de nifédipine (environ 80 % avec la cimétidine et 70 % avec la ranitidine).	Les patients recevant l'un ou l'autre de ces médicaments en même temps que la nifédipine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler une éventuelle exacerbation des effets de la nifédipine, comme l'hypotension. Une modification posologique de la nifédipine peut être requise.
Diltiazem	EC	Le diltiazem réduit la clairance de la nifédipine.	Il faut administrer la combinaison des deux médicaments avec précaution et on peut envisager une réduction de la dose de nifédipine.
Érythromycine	T	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée entre la nifédipine et les antibiotiques macrolides. Certains antibiotiques macrolides sont connus pour inhiber le métabolisme d'autres médicaments par le cytochrome P450 3A4.	La possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine en cas d'administration concomitante des deux médicaments ne peut être exclue.
Clarithromycine	T	Augmentation de l'incidence des lésions rénales aiguës nécessitant une hospitalisation, qui pourraient avoir été causées par	L'utilisation concomitante devrait être évitée.

		des réactions hypotensives accrues.	
Fluoxétine	T	Aucune étude clinique n'a encore été réalisée sur le potentiel d'interaction médicamenteuse entre la nifédipine et la fluoxétine. On a démontré in que la fluoxétine inhibe in vitro le métabolisme de la nifédipine médié par le cytochrome P450 3A4.	Par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine en cas d'administration concomitante des deux médicaments ne peut être exclue.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	T	Aucune étude clinique n'a encore été réalisée sur le potentiel d'interaction médicamenteuse entre la nifédipine et certains inhibiteurs de la protéase du VIH. Les médicaments de cette classe sont connus pour inhiber le système du cytochrome P450 3A4. En outre, on a démontré que les médicaments de cette classe inhibent <i>in vitro</i> le métabolisme de la nifédipine médié par le cytochrome P450 3A4.	En cas d'administration en même temps que la nifédipine, une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques de la nifédipine due à une diminution du métabolisme de premier passage et à une réduction de l'élimination ne peut être exclue.
Néfazodone	T	Aucune étude clinique n'a encore été réalisée sur le potentiel d'interactions médicamenteuses entre la nifédipine et la néfazodone. La néfazodone est connue pour inhiber le métabolisme d'autres médicaments médié par le cytochrome P450 3A4.	Par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine en cas d'administration concomitante des deux médicaments ne peut être exclue.
Quinidine	EC	La nifédipine peut réduire le taux de quinidine de 50 %, une augmentation de la réponse à la nifédipine peut également se produire. La quinidine peut induire des concentrations élevées de nifédipine et une réduction de la réponse à la quinidine. Certains patients ont présenté	Les patients recevant un traitement concomitant de nifédipine et de quinidine, ou ceux dont la nifédipine a été interrompue alors qu'ils recevaient encore de la quinidine, devraient faire l'objet d'une surveillance étroite, incluant la détermination des taux plasmatiques de quinidine.

			des taux élevés de quinidine après l'arrêt de la nifédipine.	Une modification posologique devrait être envisagée.
	Quinupristine/ Dalfopristine	EC	L'administration simultanée de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine.	Lors de l'administration concomitante des deux médicaments, la tension artérielle devrait être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine devrait être envisagée.
	Acide valproïque	T	L'acide valproïque augmente les concentrations plasmatiques de la nimodipine, un inhibiteur des canaux calciques de structure similaire, en raison d'une inhibition enzymatique; par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la nifédipine ne peut être exclue.	Il est recommandé de faire preuve de prudence et de surveiller attentivement les patients qui suivent un traitement concomitant.
CYP3A4 Inducteurs	Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampicine)	S.O.	Peut augmenter l'effet de premier passage ou la clairance de la nifédipine, ce qui peut réduire la biodisponibilité et l'efficacité de la nifédipine.	Il existe une interaction pharmacodynamique qui empêche l'utilisation efficace de la quinidine. Nécessité d'une surveillance clinique et biologique attentive des patients recevant les deux classes de médicaments.
Interactions autres qu'avec CYP3A4	Anticoagulants coumariniques	C	De rares rapports ont décrit une augmentation du temps de prothrombine chez des patients prenant des anticoagulants coumariniques et de la nifédipine. Toutefois, le lien avec le traitement par nifédipine est incertain.	La prudence et une surveillance attentive sont recommandées.

Agent bêta-bloquants adrénergiques	EC	L'administration concomitante de nifédipine et d'agents bêtabloquants est généralement bien tolérée, mais des rapports occasionnels dans la littérature suggèrent qu'elle peut augmenter la probabilité d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypotension sévère ou d'exacerbation de l'angine de poitrine.	La prudence et une surveillance attentive sont recommandées (voir 1. INDICATIONS et 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).
Digoxine	EC	L'administration de nifédipine avec la digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine, ce qui fait augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine.	Il est recommandé de surveiller les taux de digoxine lors de l'instauration, de l'ajustement et de l'arrêt de la nifédipine afin d'éviter tout risque de « sous-dosage » ou de « surdosage » de la digitaline.
Nitrates à action prolongée	T	La nifédipine peut être administrée en toute sécurité en association avec des nitrates, mais aucune étude contrôlée n'a évalué l'efficacité antiangineuse de cette association.	Aucune modification posologique n'est requise.
Théophylline	C / EC	L'administration concomitante de nifédipine peut entraîner des modifications des concentrations de théophylline.	La surveillance des niveaux sériques de théophylline devrait être envisagée.

C=Étude de cas; EC=Essai clinique; T=Théorique; S.O. = Sans objet

Lidocaïne

- Anesthésiques locaux et agents ayant une structure semblable à celle des anesthésiques locaux à liaison amide

Il faut utiliser la lidocaïne avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des agents ayant une structure semblable à celle des anesthésiques locaux à liaison amide (p. ex., des antiarythmiques comme la méxilétine), car les effets toxiques sont additifs.

- Médicaments antiarythmiques :
Antiarythmiques de classe I

Les antiarythmiques de classe I (comme la méxilétine) doivent être utilisés avec prudence, car leurs effets toxiques sont additifs et possiblement synergiques.

- Antiarythmiques de classe III

La prudence est recommandée lors de l'utilisation d'antiarythmiques de classe III en concomitance avec la lidocaïne en raison des possibilités d'interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques, ou les deux. Une étude sur les interactions médicamenteuses a révélé que la concentration plasmatique de lidocaïne pourrait augmenter après l'administration i. v. d'une dose thérapeutique de lidocaïne à des patients traités par l'amiodarone (n= 6). Des rapports de cas ont décrit une toxicité chez les patients traités en concomitance avec la lidocaïne et l'amiodarone. Les patients traités avec des antiarythmiques de classe III (p. ex. l'amiodarone) devraient être sous surveillance étroite, et l'observation électrocardiographique est à envisager, car les effets cardiaques de ces médicaments et de la lidocaïne pourraient être additifs.

- Inhibiteurs puissants des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4

Les cytochromes CYP1A2 et CYP3A4 participent à la formation du métabolite pharmacologiquement actif de la lidocaïne, le MEGX.

Fluvoxamine : La prise d'inhibiteurs puissants du CYP1A2, comme la fluvoxamine, pendant l'application prolongée de lidocaïne dans des régions où l'absorption générale est importante (p. ex., muqueuses), peut occasionner une interaction métabolique entraînant une hausse de la concentration plasmatique de lidocaïne. Chez des volontaires sains, on a noté une réduction de 41 à 60 % de la clairance plasmatique d'une dose unique de lidocaïne avec l'administration concomitante de fluvoxamine, un puissant inhibiteur sélectif du CYP1A2.

Érythromycine et itraconazole : Chez des volontaires sains, il a été démontré que l'érythromycine et l'itraconazole, qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4, abaissent de 9 à 18 % la clairance de la lidocaïne à la suite de l'administration d'une dose unique de lidocaïne i. v.

Durant l'administration concomitante de fluvoxamine et d'érythromycine, la clairance plasmatique de la lidocaïne a diminué de 53 %.

- β -bloquants et cimétidine

À la suite de l'administration d'une dose unique de lidocaïne i. v. à des volontaires sains, on a noté que la clairance de la lidocaïne avait diminué jusqu'à 47 % lors de l'administration concomitante avec le propranolol, et jusqu'à 30 % lors de l'administration concomitante avec la cimétidine. La diminution de la clairance de la lidocaïne lorsqu'elle est administrée en concomitance avec ces médicaments est probablement due au ralentissement du débit sanguin hépatique et/ou à l'inhibition des enzymes hépatiques des microsomes. Il faut envisager la possibilité d'interactions d'importance clinique avec ces médicaments pendant un traitement prolongé avec des doses élevées de lidocaïne.

- Méthémoglobinémie

Chez les patients traités de manière concomitante avec de la lidocaïne topique à 5 % et d'autres substances induisant la méthémoglobine incluant, sans s'y limiter, les sulfonamides, l'acétanilide, les colorants d'aniline, la benzocaïne, la chloroquine, la dapsonne, le naphthalène, les nitrates et les nitrites, la nitrofurantoïne, la nitroglycérine, le nitroprussiate, la pamaquine, l'acide para-aminosalicylique, la phénacétine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primaquine et la quinine, la lidocaïne topique peut induire la formation de méthémoglobine et entraîner des signes cliniques manifestes de méthémoglobinémie (voir 2. CONTRE-INDICATIONS et 5. SURDOSAGE).

Il a été démontré que l'acétaminophène induit la formation de méthémoglobine *in vitro* et chez les animaux. Chez les humains, la formation de méthémoglobine est très rare aux doses thérapeutiques et aux surdoses d'acétaminophène.

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/usuel	Source de preuves	Effets	Commentaire clinique
Antihypertenseur	T	Peut augmenter l'effet des médicaments antihypertenseurs	La prudence est de mise et la surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Bêta-bloquants	C	Peut entraîner une détérioration de l'insuffisance cardiaque	Les patients doivent être surveillés attentivement
Digoxine	T	Peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine et, par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine	Les patients doivent être soumis à des contrôles de précaution pour détecter les symptômes de surdosage en digoxine et, si nécessaire, la dose de glycoside doit être réduite
Cimétidine doses égales ou supérieures à 800 mg/jour	T	Peut augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine et de lidocaïne	Les patients doivent être surveillés attentivement
Anesthésiques locaux et agents ayant une structure semblable à celle des anesthésiques locaux de type amide	T	Les effets toxiques sont additifs	À utiliser avec prudence
<u>Antiarythmiques de classe I</u>	T	Les effets toxiques sont additifs et possiblement synergiques	À utiliser avec prudence
Antiarythmiques de classe III	T	Les effets cardiaques de ces médicaments et de la lidocaïne peuvent être additifs	Les patients doivent être surveillés attentivement
<i>Fluvoxamine</i>	T	Augmentation de la concentration plasmatique de lidocaïne	Les patients doivent être surveillés attentivement
<i>Érythromycine et itraconazole</i>	T	Réduit la clairance de la lidocaïne	Les patients doivent être surveillés attentivement

Agents pouvant induire la formation de méthémoglobine, sans s’y limiter, l’acétaminophène, les sulfonamides, l’acétanilide, les colorants d’aniline, la benzocaïne, la chloroquine, la dapson, le naphtalène, les nitrates et les nitrites, la nitrofurantoïne, la nitroglycérine, le nitroprussiate, la pamaquine, l’acide para-aminosalicylique, la phénacétine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primaquine et la quinine	T	Peut induire la formation de méthémoglobine et entraîner des signes cliniques manifestes de méthémoglobinémie	Les patients doivent être surveillés attentivement
---	---	---	--

Légende : C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

Les médicaments figurant dans ce tableau sont basés sur des rapports de cas ou des études d’interactions médicamenteuses, ou sur des interactions potentielles en raison de l’ampleur et de la gravité attendues de l’interaction (c.-à-d. ceux identifiés comme étant contre-indiqués).

9.5 Interactions médicament-aliment

Nifédipine

La nifédipine est métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450, principalement par le CYP3A4, mais aussi par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2A6. Des composés présents dans le jus de pamplemousse inhibent le système du cytochrome P450, en particulier le CYP3A4. Dans une étude d’interaction entre le jus de pamplemousse et la nifédipine chez des volontaires sains de sexe masculin, la pharmacocinétique de la nifédipine a montré une altération significative. Après l’administration d’une dose orale unique de 10 mg de nifédipine avec 250 mL de jus de pamplemousse, la valeur moyenne de l’ASC de la nifédipine a augmenté de 34 % et le Tmax est passé de 0,8 heure à 1,2 heure par rapport à l’eau.

Les patients devraient éviter de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement.

Lidocaïne

Aucune interaction avec les aliments n’a été établie pour la lidocaïne.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A4 et on a démontré qu’il provoquait une diminution des concentrations plasmatiques de nifédipine.

9.7 Interactions médicaments-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford résulte des effets combinés de chaque ingrédient actif.

La nifédipine est une dihydropyridine inhibitrice de l'influx des ions calciques (bloqueur des canaux calciques ou antagoniste des ions calciques) ayant une action vasodilatatrice. Utilisée localement, elle exerce une action relaxante sur le tissu musculaire lisse périphérique. Le mode d'action exact de la nifédipine dans le traitement des fissures anales n'est pas entièrement compris, mais elle pourrait agir en réduisant l'hypertonie du sphincter anal interne et en augmentant possiblement le flux sanguin dans la zone lésée, ce qui pourrait favoriser les processus de cicatrisation.

La lidocaïne stabilise la membrane neuronale en inhibant le flux ionique nécessaire au déclenchement et à la conduction de l'influx nerveux, exerçant ainsi une action anesthésique locale. On croit que les anesthésiques locaux à liaison amide agissent dans les canaux sodiques de la membrane nerveuse.

10.2 Pharmacodynamie

Nifédipine

Des données *in vitro* utilisant des bandes musculaires ont montré que la nifédipine peut réduire le tonus de repos du sphincter anal interne.

Une étude clinique menée sur des patients souffrant de fissures anales chroniques a montré qu'après 21 jours de traitement avec la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford deux fois par jour, la pression anale moyenne au repos a diminué de 11 %, passant d'une valeur moyenne \pm un écart-type de $47,2 \pm 14,6$ à $42 \pm 12,4$ mmHg. Après l'administration d'une dose unique de crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne SEAFORD à des patients dont la muqueuse anorectale est endommagée, les données suggèrent une tendance à la baisse de la tension artérielle systolique et diastolique moyenne et une légère diminution de la fréquence cardiaque moyenne (observée entre 1 et 3 heures après l'administration de la dose).

Lidocaïne

La lidocaïne, comme d'autres anesthésiques locaux, peut aussi exercer des effets sur les membranes excitables du cerveau et du myocarde. Si des quantités excessives de médicament atteignent rapidement la circulation générale, il y aura manifestation de symptômes et de signes de toxicité au niveau du système nerveux central et du système cardiovasculaire.

Les réactions toxiques reliées au système nerveux central (voir 5. SURDOSAGE) précèdent habituellement les réactions cardiovasculaires, car elles se produisent à des concentrations plasmatiques moins élevées. Les effets directs des anesthésiques locaux sur le cœur comprennent le ralentissement de la conduction, l'inotropisme négatif et finalement l'arrêt cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Une étude a démontré que l'application de la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford sur une muqueuse anorectale endommagée induit une certaine absorption de nifédipine chez quelques patients. Cependant, la lidocaïne était quantifiable chez tous les patients, mais à des niveaux inférieurs au seuil de toxicité pour le système nerveux central. Par conséquent, bien qu'elle ne soit pas susceptible de provoquer des effets indésirables systémiques, l'absorption systémique ne peut être définitivement exclue.

Absorption :

Le taux et l'étendue de l'absorption dépendent de la concentration et de la dose totale administrée, du site d'application précis, de l'état de la peau et/ou des muqueuses et de la durée de l'exposition.

En général, le taux d'absorption des agents anesthésiques locaux, après application topique sur les surfaces des plaies et les membranes muqueuses, est élevé. Une étude portant sur l'utilisation de crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford sur les muqueuses anorectales endommagées a démontré une absorption de traces de nifédipine et de lidocaïne chez certains patients.

Distribution :

La lidocaïne a une clairance plasmatique totale de 0,95 L/min et un volume de distribution à l'état d'équilibre de 91 L. La lidocaïne traverse facilement le placenta et un équilibre est atteint quant à la fraction libre (non liée) du médicament. Étant donné que le degré de liaison aux protéines plasmatiques chez le fœtus est moins élevé que chez la mère, la concentration plasmatique totale sera supérieure chez la mère, mais la concentration de la fraction libre du médicament sera la même. La liaison plasmatique de la lidocaïne dépend de la concentration du médicament, la fraction liée diminuant à mesure que la concentration augmente. À des concentrations de 1 à 4 µg de base libre par mL, de 60 à 80 % de la lidocaïne est fixée aux protéines. La liaison est aussi en fonction de la concentration plasmatique de l'alpha-1-glycoprotéine acide.

La nifédipine se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (entre 92 et 98 %) et est dépendante de la concentration, avec un volume de distribution relativement faible. Il est également connu qu'elle se retrouve dans le lait maternel.

Métabolisme :

La lidocaïne est rapidement métabolisée par le foie; les métabolites et le médicament inchangé sont excrétés par les reins. La biotransformation s'effectue par réactions de N-désalkylation oxydative, d'hydroxylation du noyau, de clivage de la liaison amide et de conjugaison. Seulement 2 % de la lidocaïne est excrétée sous forme inchangée. La majeure partie est d'abord métabolisée en monoéthylglycinexylidine (MEGX) et ensuite, en glycinexylidine (GX), puis en 2,6-diméthylaniline. On retrouve jusqu'à 70 % de cet agent dans l'urine sous forme de 4-hydroxy-2, 6-diméthylaniline.

La nifédipine est largement métabolisée dans le foie (en trois métabolites hautement hydrosolubles et pharmacologiquement inactifs) par le système enzymatique microsomal du cytochrome P-450, métabolisé principalement par le CYP3A, mais aussi par les isozymes CYP1A2 et CYP2A6.

Des composés présents dans le jus de pamplemousse inhibent le système du cytochrome P450, en particulier le CYP3A4, ce qui entraîne des modifications significatives de la pharmacocinétique de la nifédipine en cas d'ingestion concomitante (augmentation de l'ASC de la nifédipine (+34 %) et du Tmax (de 0,8 heure à 1,2 heure) ([voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : 9.5. Interactions médicament-aliment](#)).

La nifédipine, lorsqu'elle est administrée dans la partie inférieure du rectum, peut contourner le foie, ce qui permet d'éviter en grande partie le métabolisme de premier passage hépatique.

Élimination

La lidocaïne a une demi-vie d'élimination de 1,6 heure et une extraction hépatique évaluée à 0,65. La clairance de la lidocaïne est presque entièrement due au métabolisme hépatique, et dépend du débit sanguin dans le foie et de l'activité des enzymes métabolisantes. Après l'injection d'un bolus intraveineux, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne est habituellement de 1,5 à 2,0 heures. La demi-vie peut doubler ou se prolonger davantage en présence d'une dysfonction hépatique. La dysfonction rénale ne modifie pas la cinétique de la lidocaïne, mais peut accroître l'accumulation des métabolites.

La nifédipine est largement métabolisée en métabolites inactifs hautement hydrosolubles, représentant de 60 % à 80 % de la dose excrétée dans l'urine. Le reste est excrété dans les fèces sous forme métabolisée, probablement par excrétion biliaire. Le principal métabolite (95 %) est le dérivé de l'acide hydroxycarbolique, les 5 % restants étant la lactone correspondante. Seules des traces (0,1 %) de nifédipine inchangée peuvent être détectées dans l'urine.

La demi-vie d'élimination de la nifédipine dépend de la forme posologique sous laquelle elle est administrée. Ces données ne sont pas disponibles pour la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford administrée par voie rectale.

Populations et états pathologiques particuliers

Les précautions suivantes doivent être prises :

- La crème doit être utilisée avec prudence en présence d'un traumatisme sévère de la muqueuse et d'une phlogose (inflammation) dans la région d'application, étant donné le risque d'une absorption excessive des substances actives.
- Le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques ou qui présentent une insuffisance hépatique et/ou rénale.

Lidocaïne

L'acidose augmente la toxicité générale de la lidocaïne, tandis que l'utilisation de dépresseurs du SNC peut faire hausser les concentrations de lidocaïne requises pour produire des effets évidents sur le SNC. Les manifestations indésirables objectives sont de plus en plus visibles à mesure que les concentrations plasmatiques veineuses s'élèvent au-dessus de 6,0 µg de base libre par mL. Les patients affaiblis, souffrant d'une maladie aiguë ou d'une septicémie peuvent être plus sensibles aux effets systémiques en raison de l'augmentation des concentrations sanguines de lidocaïne après l'administration de doses répétées.

L'insuffisance rénale ne modifie pas la clairance de la lidocaïne, mais peut accroître l'accumulation de ses métabolites actifs.

Nifédipine

- **Insuffisance hépatique**

Une altération cliniquement significative de la pharmacocinétique de la nifédipine (demi-vie d'élimination prolongée et clairance totale réduite) a été observée chez les patients atteints de cirrhose hépatique, entraînant un risque considérable d'accumulation. La liaison aux protéines peut être fortement réduite chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

- **Sexe**

La clairance de la nifédipine orale peut être plus lente chez les hommes que chez les femmes.

- **Origine ethnique**

L'administration de nifédipine par voie orale peut entraîner une exposition systémique plus élevée de la nifédipine et un métabolisme de premier passage plus faible chez les Sud-Asiatiques par rapport aux Caucasiens.

La clairance de la nifédipine peut être plus lente chez les Noirs que chez les Blancs.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 25 °C.

Ne pas congeler.

Protéger de la lumière.

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

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

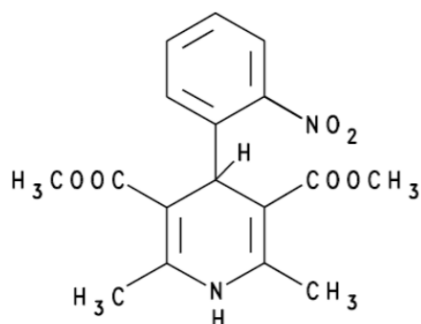
Nifédipine :

Nom propre : Nifédipine

Nom chimique : ester diméthyle de l'acide 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(o-nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{18}N_2O_6$; 346,3

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La nifédipine est un diméthylester d'acide pyridine dicarboxylique. C'est une fine poudre jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et peu soluble dans l'éthanol. Elle est sensible à la lumière et, lorsqu'elle est exposée, elle est convertie par un processus d'oxydoréduction intramolécule en un dérivé de la pyridine pharmacologiquement inactif.

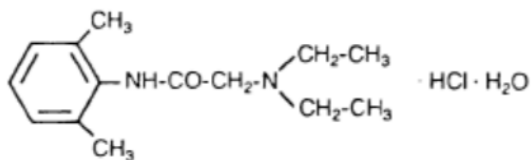
Lidocaïne :

Nom propre : Chlorhydrate de lidocaïne

Nom chimique : monochlorhydrate monohydraté de 2-Diéthylamino-N-(2,6-diméthylphényl)-acétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$; 288,8

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche. Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool. Intervalle de fusion entre 74 et 79 °C, pH de 4,0 à 5,5 (solution à 0,5 % dans H₂O).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essai par indication

Fissures anales chroniques

Tableau 6 : Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (Intervalle)	Sexe M/F
P001/98	Prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par témoin actif phase 3	CRÈME DE NIFÉDIPINE ET DE CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE SEAFORD; 3 g; onguent; voie anale et périanale deux fois par jour pendant 3 semaines Groupe témoin : Acétate d'hydrocortisone à 1 %, lidocaïne à 1,5 %; 3 g; onguent; deux fois par jour pendant 3 semaines	110 patients adultes	Groupe de traitement : 43,2 ans (17-77) Groupe témoin : 45,5 ans (20-71)	Groupe de traitement : M : 43 (78 %)/ F : 12 (22 %); Groupe témoin : M : 36 (66 %)/ F : 19 (34 %);

L'étude pivot P001/98 est une étude randomisée, à double insu, contrôlée en parallèle, menée sur 110 patients âgés de 18 ans et plus souffrants de fissure anale chronique. Les patients étaient principalement des hommes (72 %) sans pathologies sous-jacentes ni conditions concomitantes locales, comme des néoplasmes, des fistules, des abcès périanaux ou des prolapsus. Les patients avaient des antécédents de douleur anale depuis au moins deux mois, malgré un traitement à base d'émollients fécaux et d'agents anesthésiques topiques.

Les patients ont été randomisés en deux groupes de traitement et ont reçu soit la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford ou un onguent témoin (Acétate d'hydrocortisone à 1 % avec

lidocaïne à 1,5 %). Les participants ont appliqué 3 g d'onguent deux fois par jour pendant trois semaines et sont restés allongés sur le côté gauche pendant trois à cinq minutes.

Le critère principal d'efficacité au 21^e jour de traitement était la guérison de la fissure avec épithélialisation ou cicatrisation.

14.2 Résultats de l'étude

Après 21 jours de traitement, la proportion de patients présentant une guérison de la fissure anale était considérablement plus élevée dans le groupe traité avec la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford, par rapport au groupe traité avec le produit témoin. Voir le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 – Résultats pour le critère principal d'efficacité : guérison de la fissure anale (étude P001/98)

	Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford 3 g deux fois par jour	Onguent témoin (acétate d'hydrocortisone à 1 % avec lidocaïne à 1,5 %) 3 g deux fois par jour
Guérison complète ou presque complète*	52 (94,5 %)	9 (16,4 %)
Peu ou pas de changement	3 (5,5 %)	46 (83,6 %)

* Fissure guérie avec cicatrisation/épithélialisation, ou lésion ulcéreuse en cours de cicatrisation/épithélialisation complète.

† : La différence des taux de guérison par rapport au groupe témoin (94,5 % contre 16,4 %) était de 78,1 %, et la valeur p <0,001.

Le soulagement de la douleur anale avait tendance à être signalé plus souvent dans le groupe prenant la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford (87,3 %) par rapport au groupe témoin (10,9 %).

Il était possible que la pression anale au repos diminue après le traitement dans le groupe prenant la crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford par rapport au groupe témoin.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë :

Association de nifédipine et de lidocaïne administrée par voie rectale

Chez les rats, des dysfonctionnements réversibles de l'activité motrice et des réactions mécaniques ont été observés après l'administration par voie rectale d'une dose unique de 2 g/kg de nifédipine et de lidocaïne (0,3 % et 1,5 % p/p) en crème rectale. Aucune mortalité liée au médicament n'a été observée.

Lorsque des rats ont été traités pendant 28 jours avec 250 mg/kg/jour de nifédipine et de lidocaïne (0,3 % et 1,5 % p/p) en crème rectale, une diminution de la pression artérielle systolique (-10 mm Hg) et de la pression artérielle diastolique (-5 mm Hg) a été observée par rapport à la valeur de base.

Nifédipine :

Tableau 8 – DL50 lors d'études animales

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

* Intervalle de confiance de 95 %

Lidocaïne :

Tableau 9 – DL50 lors d'études animales

ESPÈCES	SEXE	VOIE	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	F	i.v.	17,9
Souris	F	i.p.	164
Souris	F	i.m.	200
Souris	M	i.m.	154
Rat	F	i.v.	19,7
Rat	M	i.v.	21,4
Chien	M et F	i.m.	100
Cobaye	F	i.m.	73
Cobaye	M	i.m.	67
Lapin	M	i.m.	450

Études chroniques et subaiguës

Crème rectale de nifédipine et de lidocaïne (0,3 % et 1,5 % p/p)

La nifédipine et la lidocaïne (0,3 % et 1,5 % p/p) administrées à des rats sous forme de crème rectale à raison de 250 mg/kg/jour pendant 28 jours ont entraîné une diminution de la tension artérielle systolique (13 mm Hg chez le mâle et 12 mm Hg chez la femelle) et de la tension artérielle diastolique (9 mm Hg chez le mâle et la femelle).

Nifédipine

Chez le rat, des doses orales de 0,5 à 100 mg/kg/jour de nifédipine pendant 13 semaines n'ont pas induit d'effets indésirables importants. Des résultats similaires ont été obtenus chez des chiens traités avec 0,5 à 50 mg/kg/jour de nifédipine pendant 13 semaines.

Lidocaïne

Lors d'une étude chez le chien, de légères convulsions transitoires ont été rapportées chez un chien traité à la dose de 3 mg/kg pendant 21 jours, sans effet lié au médicament lors de l'autopsie.

Dans une seconde étude, des chiens ont reçu une dose quotidienne de 2,5, 5 ou 10 mg/kg par voie intraveineuse pendant 28 jours : sédation transitoire, ataxie, tremblements de tête, prostration et vomissements ont été signalés à la dose de 5 mg/kg. À la dose de 10 mg/kg, des tremblements importants, une faiblesse musculaire, une ataxie, une prostration et des convulsions ont été signalés (bien que les animaux se soient rétablis dans les 5 à 10 minutes). L'ECG, l'hémochimie et l'autopsie n'ont révélé aucune anomalie liée à la prise de médicaments. Aucun symptôme manifeste n'a été observé à la dose de 2,5 mg/kg.

Chez le rat, des doses intraveineuses quotidiennes de 1,5, 4,5 ou 15,0 mg ont été administrées pendant 14 jours. Des effets manifestes n'ont été observés qu'à la dose de 15,0 mg/kg, notamment des convulsions et la mort. Une augmentation de la glycémie a été observée chez les rats mâles à toutes les doses. Lors de l'autopsie, aucune modification n'a été attribuée au traitement médicamenteux.

Cancérogénicité :

Nifédipine

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 la nifédipine n'a été constatée.

Dans une étude de 2 ans, la nifédipine a été administrée par voie orale dans l'alimentation des rats mâles et femelles à des doses de 5-9, 29-39 et 156-210 mg/kg/jour. Dans le groupe recevant la plus faible dose, la nifédipine n'a pas eu d'effets toxiques. La dose la plus élevée a entraîné des pertes de poids significatives et proportionnelles à la dose. Une mortalité accrue a été constatée dans le groupe posologique 156-210 mg/kg, en particulier chez les femelles. L'examen pathologique et anatomique des animaux morts a montré une hypotonie ou une atonie de la musculature de l'intestin grêle. Une augmentation du poids des glandes surrénales des rats mâles a également été observée dans ce groupe posologique. Les examens histopathologiques n'ont révélé aucune lésion organique liée au traitement.

À la fin de l'étude, tous les rats ont été examinés par histopathologie en ce qui concerne la tumorigénèse. Même si les animaux du groupe ayant reçu la dose la plus élevée n'ont présenté aucune incidence inhabituelle de tumeurs, ce groupe a été considéré comme n'étant pas approprié pour la comparaison avec les autres groupes de traitement, en raison du taux de mortalité élevé. Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes témoins et les deux autres groupes de traitement en ce qui concerne la fréquence, la nature et l'emplacement des tumeurs.

Lidocaïne

Il n'existe pas de données précliniques évaluant la toxicité cancérogène de la lidocaïne.

La cancérogénicité du métabolite 2,6-diméthylaniline a été testée chez le rat.

Une étude de toxicité orale chronique du métabolite 2,6-diméthylaniline (0, 14, 45, 135 mg/kg) administré dans la nourriture à des rats a montré une incidence significativement plus élevée de tumeurs dans les fosses nasales des mâles et des femelles exposés tous les jours à la dose la plus élevée de 2,6-diméthylaniline pendant 2 ans. La dose la plus faible provoquant des tumeurs et testée chez les animaux (135 mg/kg) correspond approximativement à 112 fois la quantité de 2,6-diméthylaniline à laquelle un sujet de 50 kg serait exposé après l'application de 6 g de crème de nifédipine et de

chlorhydrate de lidocaïne Seaford (0,3 %/1,5 % p/p) pendant 24 heures sur la muqueuse, si on suppose un degré d'absorption maximal théorique de 100 % et une transformation en 2,6-diméthylaniline de 80 %. Si l'on se base sur une exposition annuelle (dose unique quotidienne de 2,6-diméthylaniline chez des animaux) et un traitement de 21 jours avec 6 g de crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford, les marges de sécurité seraient d'environ 1 955 fois plus élevées lorsqu'on compare l'exposition chez les animaux à celle chez les humains.

Génotoxicité :

Nifédipine

Dans le test de létalité dominante, l'administration orale de nifédipine à des souris à une dose de 100 mg/kg pendant 5 jours consécutifs n'a pas affecté le taux de fertilité ni la perte post-implantation.

Dans le test du micronoyau, 2 doses de 50 mg/kg ou 100 mg/kg de nifédipine administrées par voie orale à des souris n'ont pas non plus produit d'effet mutagène. De plus, la formation d'érythrocytes n'était pas altérée, comme le montre le rapport érythrocytes polychromatiques à normochromatiques.

Dans le test d'Ames *Salmonella*/microsome, la nifédipine à des doses allant jusqu'à 12 500 µg par plaque n'a pas provoqué d'effets bactérotoxiques. De même, on n'a pas constaté d'augmentation pertinente biologiquement liée à la dose du nombre de mutants jusqu'à un niveau double de celui du témoin négatif.

Lidocaïne

Des tests de génotoxicité avec la lidocaïne n'ont mis en évidence aucun pouvoir mutagène.

La 2,6-diméthylaniline, un métabolite de la lidocaïne, a présenté de faibles signes d'activité dans certains tests de génotoxicité. Dans les cellules ovariennes de hamster chinois traitées avec de la 2,6-diméthylaniline à une dose de 301 mg/L, les résultats ont montré un échange de chromatides sœurs avec et sans activation métabolique S9 chez le rat. Les résultats obtenus sur des cellules ovariennes de hamster chinois traitées avec de la 2,6-diméthylaniline à une dose de 1 200 mg/L ont également montré que la 2,6-diméthylaniline provoquait des aberrations chromosomiques avec ou sans activation métabolique S9 chez le rat. *In vivo*, le test du micronoyau a été effectué sur des souris traitées avec une dose orale de 2,6-diméthylaniline (350 mg/kg) ou avec trois doses orales de 2,6-diméthylaniline (75 et 375 mg/kg). L'administration de 2,6-diméthylaniline n'a pas induit de micronoyaux dans les érythrocytes de la moelle osseuse des souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Nifédipine

Des rats mâles ayant reçu par voie orale de la nifédipine (0,571 mg/kg) pendant 30 jours ont présenté une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité. Après un rétablissement de 30 jours sans administration de nifédipine, la numération et la motilité des spermatozoïdes ont retrouvé des niveaux comparables à ceux des témoins.

Des souris, des rats et des lapins gravides ont été traités par voie orale avec 10, 30 et 100 mg/kg de nifédipine du jour 6 au jour 15 de la gestation. Chez la souris, on a observé une augmentation du nombre de résorptions fœtales aux doses de 30 et 100 mg/kg. Des malformations fœtales sous la forme de fentes palatines et de déformations des côtes sont apparues à tous les niveaux de dose en fonction de la dose. (Une fente palatine est apparue 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'a pas été toxique pour les mères en gestation, mais a entraîné une réduction du poids des fœtus et une augmentation des pertes fœtales. La dose de 100 mg/kg a produit des malformations chez les fœtus de 20 % des animaux mères. Sur un total de 11 fœtus, 10 ont présenté une malformation des pattes antérieures ou postérieures (ectrodactylie, oligodactylie et adactylie) et un a développé une malformation grave du sinciput.

Chez le lapin, on a observé une anorexie et une perte de poids proportionnelle à la dose chez les mères pendant la période d'administration de la nifédipine orale. Aux doses de 30 et 100 mg/kg, on a constaté une réduction de la taille et du poids des portées et une augmentation des pertes fœtales.

Des études menées sur des singes rhésus gravides avec des doses orales de 2 (1 animal) ou 6 mg/kg/jour (4 animaux) de nifédipine orale n'ont révélé aucun effet tératogène. Les placentas étaient peu développés chez les animaux traités.

Des études pré et postnatales sur des rats avec des doses quotidiennes de 3, 10, 30 et 100 mg/kg ont montré que la nifédipine par voie orale a provoqué une prolongation significative de la période de gestation à partir de la dose de 10 mg/kg et une diminution de la taille des portées. Le développement postnatal des animaux nouveau-nés a été altéré lorsque des doses de 30 mg/kg ou plus avaient été administrées. Toute la progéniture du groupe ayant reçu 100 mg/kg est morte.

Lidocaïne

L'administration orale de lidocaïne (500 mg/kg/jour) à des rates gravides réduit le poids corporel de l'embryon à E21.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

XYLOCAÏNE®, onguent à 5 %, numéro de contrôle de la présentation 237729, Aspen Pharmacare Canada Inc., 11 octobre 2022.

XYLOCARD®, solution IV, 20 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 246218, monographie de produit, Aspen Pharmacare Canada Inc. 21 mai 2021

ADALAT® OROS®, comprimés oraux 20, 30, 60 mg. Numéro de contrôle de la présentation 198159, Monographie de produit, Bayer Inc, 29 septembre 2016

PRO-NIFEDIPINE ER, comprimés 30 mg. Numéro de contrôle de la présentation 283492, Monographie de produit, Pro Doc Ltée, 27 février 2024

NIFÉDIPINE, comprimés oraux 5, 10 mg. Numéro de contrôle de la présentation 271662, Monographie de produit, AA Pharma Inc. 1^{er} décembre 2023

INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CRÈME DE NIFÉDIPINE ET DE CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE SEAFORD**

Lisez attentivement ceci avant de commencer à utiliser la **Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford** et chaque fois que vous recevez un renouvellement d'ordonnance. Ce dépliant est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur la **Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford**.

Avertissements importants et précautions

La Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford peut provoquer un trouble sanguin rare mais grave appelé méthémoglobinémie. Il peut apparaître jusqu'à deux heures après l'utilisation de la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford. Arrêtez l'utilisation et parlez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants : faiblesse, confusion, maux de tête, difficultés respiratoires, peau pâle, grise ou bleue.

À quoi sert la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford ?

La Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford est utilisée chez les adultes pour le traitement des fissures anales qui ne se sont pas améliorées avec l'utilisation d'émollients fécaux et d'agents anesthésiques topiques. Les fissures sont généralement causées par des selles dures et sèches ou par des selles molles et fréquentes.

Comment agit la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford ?

La Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford contient deux ingrédients médicinaux : la nifédipine et le chlorhydrate de lidocaïne. La nifédipine détend les muscles autour de l'anus. Le chlorhydrate de lidocaïne produit un engourdissement temporaire sur la zone où il est appliqué.

Quels sont les ingrédients de la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford ?

Ingrédients médicinaux : nifédipine, chlorhydrate de lidocaïne

Ingrédients non médicinaux : alcool cétostéarylique de type A, monostéarate de glycérol, stéarate de macrogol, triglycérides à chaîne moyenne, parahydroxybenzoate de propyle, propylène glycol, eau purifiée, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, paraffine molle blanche

La Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford se présente sous la forme posologique suivante :

Crème ; 0,3% / 1,5% p/p, chaque gramme contient 3 mg de nifédipine et 15 mg de chlorhydrate de lidocaïne

N'utilisez pas la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford dans les cas suivants:

- si vous êtes allergique à l'un des éléments suivants:
 - nifédipine
 - d'autres antagonistes calciques dihydropyridines, inhibiteurs calciques utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et d'autres problèmes cardiaques
 - lidocaïne

- anesthésiques locaux à liaison amide
- d'autres composants de la crème, y compris tout ingrédient non médicinal (voir **la liste des ingrédients de la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford**).
- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir
- si vous allaitez. La nifédipine et le chlorhydrate de lidocaïne passent dans le lait maternel
- si vous souffrez d'un trouble sanguin appelé méthémoglobinémie qui affecte la façon dont vos cellules sanguines fournissent de l'oxygène à vos cellules et à vos tissus
- si vous souffrez d'une maladie appelée déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase qui provoque la dégradation de vos globules rouges
- si vous souffrez d'hypotension artérielle sévère
- si vous avez des problèmes cardiaques
- si vous êtes en état de choc cardiogénique, une condition dans laquelle votre cœur ne peut soudainement plus fournir suffisamment de sang et d'oxygène au cerveau et à d'autres organes vitaux
- si vous avez récemment eu une crise cardiaque
- si vous souffrez d'angine de poitrine instable, d'une douleur thoracique soudaine qui survient au repos et s'aggrave de plus en plus
- si vous prenez du diltiazem, un inhibiteur calcique utilisé pour abaisser la tension artérielle

N'utilisez pas la **Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford** en grande quantité.

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant d'utiliser la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford. Parlez de tout état de santé ou problème que vous pourriez avoir, notamment :

- si vous avez une inflammation, des ecchymoses, une infection ou toute autre blessure dans la région anale ou rectale. Dans ces cas, cela peut vous amener à absorber trop de médicament dans votre corps
- si vous êtes diabétique
- si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques
- si vous avez des antécédents d'hypotension artérielle ou si vous prenez des médicaments connus pour faire baisser la pression
- si vous avez des problèmes cardiaques, incluant :
 - des antécédents d'insuffisance cardiaque grave ou de maladie cardiaque
 - une sténose aortique, rétrécissement d'une valve cardiaque
 - une bradycardie, une fréquence cardiaque plus lente que la normale
 - un rythme cardiaque irrégulier
 - une douleur à la poitrine (angine)
- si vous avez des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire, un problème de circulation sanguine vers le cerveau
- si vous devez subir une intervention chirurgicale. Informez le professionnel de la santé effectuant l'intervention chirurgicale que vous utilisez la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford.
- si vous êtes un homme et avez échoué à plusieurs reprises à engendrer un enfant par fécondation in vitro
- si vous êtes âgé de 65 ans ou plus

Autres avertissements dont vous devez être conscient :

Eviter le contact avec les yeux. Si la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford entre en contact avec ou à proximité de vos yeux, rincez abondamment avec de l'eau. Discutez avec votre

professionnel de la santé si votre état ne s'améliore pas ou s'il s'aggrave pendant que vous utilisez la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford.

Réactions allergiques graves : La Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford peut provoquer des réactions allergiques graves. Ces réactions peuvent être retardées et survenir des heures ou des jours après l'utilisation. Arrêtez l'utilisation et consultez immédiatement un médecin si vous avez une réaction allergique grave. Consultez le tableau **sur les effets secondaires graves et les mesures à prendre** pour plus d'informations à ce sujet et sur les autres effets secondaires graves.

Réactions cutanées : La Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford contient deux ingrédients non médicinaux : le propylène glycol et l'alcool cétostéarylique qui peuvent provoquer des réactions cutanées telles qu'une dermatite. Parlez à votre professionnel de la santé si vous ressentez une réaction cutanée lors de l'utilisation de cette crème.

Tests sanguins et suivi : Votre professionnel de la santé effectuera des tests sanguins pendant que vous utilisez la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford. Ils vérifieront également votre tension artérielle avant de commencer à utiliser la crème et périodiquement pendant le traitement. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer ces tests et interprétera les résultats.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Attendez de savoir comment vous réagissez à la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford avant de conduire ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou des produits de médecine alternative.

Les produits suivants peuvent réagir avec la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford :

- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et les douleurs thoraciques, tels que la nitroglycérine, le nitroprussiate, les inhibiteurs calciques (par exemple, l'amlodipine, la clévidipine, la félodipine, l'isradipine, la nimodine, le diltiazem), les bêta-bloquants (par exemple, l'aténolol, le métoprolol, le propranolol)
- médicaments utilisés pour réduire la quantité d'acide dans l'estomac, tels que la cimétidine, le cisapride et la ranitidine
- médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques et les battements cardiaques irréguliers tels que la digoxine, la quinidine, le propafénon, la mexilétine, l'amiodarone.
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, dont le nom se termine par « azole », tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole
- médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les caillots sanguins tels que la warfarine, le coumadin
- médicaments utilisés pour supprimer le système immunitaire tels que le tacrolimus, la cyclosporine
- médicaments utilisés pour traiter la dépression tels que la fluoxétine, la néfazodone, l'imipramine
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes tels que l'érythromycine, la clarithromycine, la cyclosporine, la quinupristine/ dalfopristine, la rifampicine, les sulfamides, la nitrofurantoïne, la dapsonne

- médicaments utilisés pour traiter le VIH/SIDA tels que l'amprévanir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir
- médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les convulsions, tels que le phénobarbitol, la phénytoïne, l'acide valproïque, la carbamazépine
- médicaments utilisés pour traiter ou prévenir le paludisme tels que la primaquine, la quinine, la chloroquine
- acétaminophène utilisé pour traiter la douleur et la fièvre
- benzodiazépines utilisées pour traiter l'anxiété, les convulsions et l'insomnie
- fluvoxamine, un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), utilisé pour traiter le trouble obsessionnel-compulsif (TOS)
- anesthésiques locaux utilisés pour engourdir la peau et apporter un soulagement, comme la benzocaïne
- acide para-aminosalicylique utilisé pour traiter la tuberculose
- Le millepertuis, un produit naturel utilisé pour traiter la dépression
- terfénadine utilisée pour traiter les allergies
- théophylline utilisée pour traiter les problèmes respiratoires
- Le pamplemousse ou jus de pamplemousse. Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous utilisez la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford.

Comment utiliser la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford :

- Utilisez-la exactement comme prescrit par votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas la dose et n'arrêtez pas d'utiliser la crème sans en parler à votre professionnel de la santé. N'utilisez pas plus que la dose prescrite ou pas plus fréquemment car cela peut provoquer des effets secondaires graves.
- Ne pas avaler, la crème est à utiliser uniquement à l'intérieur et autour de l'anus.
- Nettoyez et séchez soigneusement la zone anale/rectale.
- Allongez-vous dans un endroit confortable et inclinez votre corps vers la gauche.
- Retirez le capuchon du tube. Vissez l'applicateur (canule) avec le couvercle.
- Libérez une petite quantité de crème pour lubrifier la partie externe de l'applicateur.
- Insérez l'embout de l'applicateur dans l'anus (jusqu'à 1 cm) et pressez doucement le tube par le bas pour libérer la crème. Relâchez la crème jusqu'à ce que le prochain marquage sur le tube soit atteint (1 cm, équivalent à environ 2,5 à 3 g de crème). Il y a 10 marquages sur le côté du tube, espacés d'environ 1 cm.
- Restez sur le côté pendant 3 à 5 minutes après l'application.
- Retirez l'applicateur du tube et rincez-le avec du savon et de l'eau chaude.
- Une fois l'utilisation terminée, remettez le capuchon sur le tube.
- Lavez-vous les mains après avoir utilisé le médicament.

Dose habituelle :

Appliquer 1 cm (2,5-3 g) de la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford à l'intérieur et autour de l'anus deux fois par jour pendant 3 semaines.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez utilisé trop de Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford, contactez immédiatement un professionnel de la

santé, le service d'urgence d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même s'il n'y a aucun symptôme.

Dose oubliée : Si vous avez oublié d'appliquer une dose de la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford à l'heure habituelle, n'utilisez pas le double de la dose. Sautez la dose oubliée et attendez votre prochaine dose. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford ?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir lors de l'utilisation de la crème. Si vous ressentez des effets secondaires non signalés ici, consultez votre professionnel de la santé. Les effets secondaires incluent :

- maux de tête
- nausées, vomissements
- constipation
- saignement du rectum
- incontinence fécale (incapacité à retenir les selles)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes/effets	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser la crème et consultez un médecin
	Cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENTS			
Réactions locales au site d'application : douleur, sensation de brûlure, spasmes, démangeaisons, éruption cutanée, inflammation, accumulation d'excès de sang dans la zone traitée		✓	
Hypertension artérielle : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur ou pression thoracique, gonflement des chevilles et des jambes, couleur bleutée des lèvres et de la peau, pouls accéléré ou palpitations cardiaques			✓
RARE			
Méthémoglobinémie (maladie sanguine rare), faiblesse, confusion, maux de tête, difficultés respiratoires, peau pâle, grise ou bleue			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			

Tension artérielle: légers étourdissements, évanouissements, étourdissements, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir au lever)		✓	
Réactions allergiques : difficulté à respirer ou à avaler, respiration sifflante, nausées, vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge			✓

Si vous présentez des symptômes ou des effets secondaires gênants qui ne sont pas mentionnés ici ou qui deviennent suffisamment graves pour perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire associé à l'utilisation de n'importe quel produits médicaux à Santé Canada en :

- Consultant la page Web sur les rapports d'effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour obtenir des informations sur la façon de déclarer en ligne, par courrier ou par télécopieur ou
- Appeler 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 pas de conseils médicaux.

Entreposage : Conserver le produit entre 15 et 25 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez avoir plus d'informations sur la Crème de nifédipine et de chlorhydrate de lidocaïne Seaford :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Procurez-vous la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé et qui renferme également les présents renseignements destinés aux patients en visitant le site Web de Santé Canada. (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (Seaford.ca) ou en appelant le 1-888-202 -3192.

Ce dépliant a été préparé par Seaford Pharmaceuticals Inc.

Dernière mise à jour le 15 mai 2024