

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

^{Pr}**MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE**

Comprimés de nifédipine à libération progressive

Comprimé à 30 mg et 60 mg, orale

USP

Antiangineux/antihypertenseur

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

Date d'approbation initiale :
30 décembre 2008
Date de révision :
24 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 278098

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	01/2024
2 CONTRE-INDICATIONS	01/2024
4.2 Dose recommandée et modification posologique	01/2024
4.5 Dose oubliée	01/2024

TABLEAU 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
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament	13
8.2 Effets indésirables du médicament observés dans les essais cliniques.....	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives	15
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
9.1	Interactions médicamenteuses graves	18
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	28
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
10.1	Mode d'action	28
10.2	Pharmacodynamie.....	29
10.3	Pharmacocinétique.....	29
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	31
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	32
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	32
14	ESSAIS CLINIQUES.....	32
14.1	Études cliniques par indication.....	32
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	34
15	MICROBIOLOGIE.....	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	42
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est uniquement commercialisé aux concentrations de 30 mg et 60 mg.

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

Angine de poitrine stable chronique

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

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut être administré en association aux bêta-bloquants chez les patients qui présentent une angine de poitrine stable chronique, mais les données actuelles ne permettent pas de prédire en toute confiance les effets d'un traitement d'association, surtout en présence d'une altération de la fonction ventriculaire gauche ou de troubles de la conduction cardiaque. Au moment d'amorcer un tel traitement d'association, il faut surveiller étroitement la tension artérielle puisque les effets conjugués des médicaments peuvent produire une grave hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Hypertension

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.

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

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE doit être administré avec prudence aux personnes âgées, surtout celles qui ont des antécédents d'hypotension ou d'insuffisance vasculaire cérébrale (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

- femmes enceintes ou qui sont susceptibles de concevoir. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation ont été signalés chez les animaux (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).
- femmes qui allaitent
- patients qui présentent une hypersensibilité à la nifédipine ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)
- patients qui présentent une hypersensibilité connue à d'autres inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines, en raison du risque théorique de réactivité croisée.
- patients qui présentent une hypotension grave ou un collapsus cardiovasculaire.
- patients qui prennent de la rifampicine, car celle-ci peut nuire à l'atteinte des concentrations plasmatiques efficaces de nifédipine, en raison de l'induction de l'enzyme qui métabolise la nifédipine.
- patients qui portent une poche de Kock (iléostomie après une proctocolectomie).
- patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- patients atteints de troubles gastro-intestinaux obstructifs graves (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est uniquement commercialisé aux concentrations de 30 mg et 60 mg.

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

Angine de poitrine stable chronique

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

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

Hypertension

Le traitement doit normalement débuter avec 20 mg* ou 30 mg une fois par jour. La dose d'entretien usuelle est de 30 mg à 60 mg une fois par jour. L'administration de doses supérieures à 90 mg par jour n'est pas recommandée.

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

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, une surveillance étroite s'impose et il peut être nécessaire de réduire la dose. Comme il n'y a pas de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à moins de 30 mg pour ajuster la dose à la hausse chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave et comme le comprimé MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE ne peut être divisé, il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1 Populations particulières – Insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques : Insuffisance hépatique](#)).

Patients atteints de diabète

* Remarque : MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est uniquement commercialisé aux concentrations de 30 mg et 60 mg.

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut provoquer une hyperglycémie et entraîner une perte de la maîtrise de la glycémie. L'administration de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à des patients diabétiques peut nécessiter une adaptation des moyens visant à maîtriser la glycémie (voir [7.1 Populations particulières](#)).

Utilisation concomitante de substrats/inhibiteurs/inducteurs du CYP34A

L'utilisation concomitante de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE et d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP34A peut devoir être évitée ou peut exiger des ajustements posologiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4.4 Administration

À prendre par voie orale. MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (comprimés de nifédipine à libération progressive) doit être avalé entier et ne doit être ni croqué, ni divisé.

4.5 Dose oubliée

Si le patient omet une dose de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte et avant la dose suivante prévue. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, il ne doit pas prendre la dose omise, mais plutôt prendre la dose suivante comme prévu. Il ne doit pas prendre deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

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

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

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

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

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

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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
Orale	Comprimés à libération progressive à 30 mg et 60 mg	acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdale, triacétate de glycérol, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène, polysorbate, povidone, propylèneglycol, chlorure de sodium et dioxyde de titane.

Description

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

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

Les comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à 30 mg et 60 mg sont disponibles en dans des boîtes contenant 2 de plaquettes alvéolées de 15 comprimés et en flacons de PEHD de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

L'utilisation de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE avec des médicaments qui entraînent une puissante inhibition de l'isoenzyme CYP 3A4, tels que le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut accroître les taux plasmatiques de nifédipine et les effets indésirables graves qui y sont associés (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Il faut éviter d'administrer ces médicaments en concomitance.

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

Appareil cardiovasculaire

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

Hypotension excessive chez les patients atteints d'angine de poitrine

Comme MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (comprimés de nifédipine à libération progressive) abaisse la résistance vasculaire périphérique et la tension artérielle, il doit être administré avec prudence aux patients atteints d'angine de poitrine chez qui une hypotension est susceptible de survenir ainsi qu'à ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale. Des patients ont parfois présenté une hypotension excessive et mal tolérée. Des cas de syncope ont été signalés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ces réactions se sont habituellement produites au cours de l'ajustement initial de la posologie ou au moment de l'augmentation subséquente de la dose, et les patients qui prennent également un bêta-bloquant peuvent y être plus exposés. Si une hypotension excessive survient, il faut diminuer la dose ou cesser d'administrer le médicament (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Une hypotension grave, une augmentation des besoins liquidiens ou les deux ont été signalées chez les patients prenant la nifédipine en association à un bêta-bloquant et ayant subi un pontage aorto-coronarien pour lequel ils avaient reçu une forte dose de fentanyl au moment de l'anesthésie. L'interaction avec une forte dose de fentanyl semble être attribuable à l'association de la nifédipine et d'un bêta-bloquant, mais on ne peut écarter la possibilité qu'elle survienne avec la nifédipine seule, lorsque de faibles doses de fentanyl sont utilisées

pour d'autres interventions chirurgicales ou encore avec d'autres analgésiques narcotiques. Le médecin doit être au courant des problèmes possibles lorsqu'une intervention chirurgicale comportant une dose élevée de fentanyl est envisagée chez les patients traités par la nifédipine. Ainsi, si l'état du patient le permet, un délai suffisant (au moins 36 heures) doit être prévu pour permettre l'élimination de la nifédipine de l'organisme avant l'intervention.

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

Intensification de l'angine de poitrine ou infarctus du myocarde

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

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

Retrait du bêta-bloquant

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

Insuffisance cardiaque

Quelques cas isolés d'hypotension grave et de baisse du débit cardiaque ont été signalés à la suite de l'administration de nifédipine à des patients atteints d'insuffisance cardiaque grave. MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE doit donc être administré avec prudence dans les cas d'insuffisance cardiaque grave. Une insuffisance cardiaque s'est rarement manifestée après la mise en route du traitement par la nifédipine chez des patients prenant un bêta-bloquant.

Chez les patients qui présentent une sténose aortique grave, la nifédipine ne produit pas son

effet habituel de réduction de la postcharge, et il se peut que son action inotrope négative, si elle n'est pas contrecarrée, entraîne une insuffisance cardiaque s'il survient une hausse de la pression télédiastolique. Il faut donc administrer MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE avec prudence à ces patients.

Hypotension/fréquence cardiaque

Comme MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (comprimés de nifédipine à libération progressive) est un vasodilatateur des artères et des artéioles, il peut causer une hypotension et une hausse compensatoire de la fréquence cardiaque. La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent donc être étroitement surveillées pendant le traitement par la nifédipine. Une surveillance étroite est particulièrement recommandée chez les patients qui risquent de présenter une hypotension, qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale ou qui prennent des médicaments qui sont reconnus pour abaisser la tension artérielle.

Œdème périphérique

Un œdème périphérique bénin ou modéré, typiquement associé à une vasodilatation artérielle et non causé par un dysfonctionnement ventriculaire gauche, a été signalé chez des patients traités par comprimés de nifédipine à libération progressive (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Cet œdème touche principalement les membres inférieurs et il peut répondre au traitement par un diurétique. Chez les patients atteints d'angine de poitrine ou d'hypertension présentant aussi une insuffisance cardiaque congestive, il faut prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche croissant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Appareil digestif

Rétrécissement gastro-intestinal

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

d'obstruction gastro-intestinale ou œsophagienne ou dont la lumière gastro-intestinale est rétrécie.

Quand le rétrécissement gastro-intestinal est grave, le comprimé MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut obstruer le tractus gastro-intestinal. Le comprimé MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est donc contre-indiqué en présence de rétrécissement gastro-intestinal grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Surveillance et examens de laboratoire

Hypotension/fréquence cardiaque

Comme MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est un vasodilatateur des artères et des artérioles, il peut causer une hypotension et une hausse compensatoire de la fréquence cardiaque. La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent donc être étroitement surveillées pendant le traitement par la nifédipine. Une surveillance étroite est particulièrement recommandée chez les patients qui risquent de présenter une hypotension, qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale ou qui prennent des médicaments qui sont reconnus pour abaisser la tension artérielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).

Santé reproductive : risque pour les hommes

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

7.1 Populations particulières

Patients diabétiques

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

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE doit être administré avec prudence et il peut être nécessaire de réduire la dose (voir [10.3 Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)). Une surveillance étroite de la réponse et de l'effet métabolique s'impose.

On n'a pas étudié la pharmacocinétique d' comprimés de nifédipine à libération progressive chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Comme il n'y a pas de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE à moins de 30 mg pour ajuster la dose à la hausse chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave et comme le comprimé MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE ne peut être divisé, il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [2 CONTREINDICATIONS](#), [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).

7.1.1 Femmes enceintes

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il n'y a pas d'études convenables ni bien contrôlées sur l'administration d' comprimés de nifédipine à libération progressive à des femmes enceintes. Une hausse du nombre de mortalités intra-utérines et de résorptions fœtales est survenue après l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine à des souris, des rates et des lapines gravides. Il s'est produit des malformations fœtales à la suite de l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine à des souris gravides et de 100 mg/kg à des rates gravides (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Allaitement

La nifédipine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

Les RIM les plus graves ayant été signalées sont l'agranulocytose, la leucopénie et la nécrolyse

épidermique toxique. Ces RIM, signalées dans le cadre de la pharmacovigilance, exigent une intervention médicale immédiate.

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

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

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

8.2 Effets indésirables du médicament observés dans les essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Angine de poitrine

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

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

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

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

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

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

Appareil digestif : constipation (1,9 %), dyspepsie (1,2 %), douleurs abdominales (1,2 %),

diarrhée, nausées, méléna.

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

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

Peau : rash, prurit.

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

Hypertension

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

Les effets indésirables les plus souvent signalés avec d'comprimés de nifédipine à libération progressive ont été l'œdème, qui était proportionnel à la dose et qui survenait dans environ 10 à 30 % des cas après la prise de 30 à 120 mg, les maux de tête (16,6 %), la fatigue (6,2 %), les étourdissements (4,4 %), la constipation (3,5 %) et les nausées (3,5 %).

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

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

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

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

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

Appareil locomoteur : arthralgie, douleurs dorsales, myalgie.

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

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

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

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

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

Dans de rares cas, des élévations généralement passagères mais parfois importantes des enzymes, telles que la créatine phosphokinase (CPK), la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT) et la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT), ont été observées. Un rapport causal avec le médicament est incertain dans la majorité des cas, mais parfois probable.

Ces anomalies ont rarement été associées à des symptômes cliniques, mais des cas de cholestase, s'accompagnant ou non d'un ictère, ont été signalés.

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

Chez les patients traités par d'comprimés de nifédipine à libération progressive et ne prenant pas de diurétique, les taux sériques de potassium sont demeurés inchangés, mais une légère diminution a été observée chez ceux qui prenaient également un diurétique.

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effet indésirable	Tous les patients (n = 1700)	
	%	(n)
Patients ayant présenté au moins un effet indésirable	35,6	(605)
Maux de tête	12,2	(207)
Œdème périphérique	8,1	(137)
Étourdissements	2,9	(50)
Asthénie	2,8	(48)
Vasodilatation	2,5	(43)

Constipation	2,4	(40)
Palpitations	1,7	(29)
Nausées	1,5	(26)
Anxiété	1,2	(20)
Dyspepsie	1,1	(18)
Insomnie	1,1	(18)
Tachycardie	1,0	(17)

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

Moment de la survenue des effets indésirables

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

Effet indésirable	Inconnu		0 à 3 semaines		3 à 6 semaines		6 à 12 semaines		12 à 20 semaines	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Maux de tête	7	(0,7)	148	(13,8)	41	(3,8)	22	(2,1)	6	(0,6)
Œdème périphérique	2	(0,2)	56	(5,2)	42	(3,9)	33	(3,1)	18	(1,7)
Étourdissements	2	(0,2)	27	(2,5)	11	(1,0)	7	(0,7)	4	(0,4)
Asthénie	2	(0,2)	23	(2,1)	15	(1,4)	9	(0,8)	0	(0)
Vasodilatation	2	(0,2)	27	(2,5)	5	(0,5)	4	(0,4)	6	(0,6)
Constipation	0	(0)	25	(2,3)	8	(0,7)	5	(0,5)	3	(0,3)
Palpitations	1	(0,1)	17	(1,6)	6	(0,6)	2	(0,2)	4	(0,4)
Nausées	0	(0)	21	(2,0)	4	(0,4)	2	(0,2)	0	(0)
Anxiété	2	(0,2)	5	(0,5)	6	(0,6)	2	(0,2)	6	(0,6)
Dyspepsie	1	(0,1)	5	(0,5)	5	(0,5)	5	(0,5)	2	(0,2)
Insomnie	1	(0,1)	6	(0,6)	3	(0,3)	3	(0,3)	6	(0,6)
Tachycardie	1	(0,1)	5	(0,5)	3	(0,3)	6	(0,6)	3	(0,3)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Utilisation concomitante de rifampicine (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

9.4 Interactions médicament-médicament

Comme tous les autres médicaments, la nifédipine doit être administrée avec prudence aux patients prenant plusieurs médicaments. Les inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines sont biotransformés par le système du cytochrome P₄₅₀, surtout l'isoenzyme CYP3A4. Si la nifédipine est associée à des médicaments dont la biotransformation suit la même voie, sa biodisponibilité peut être modifiée. Quand on amorce ou cesse le traitement par la nifédipine, il peut être nécessaire de modifier la posologie des médicaments concomitants qui sont métabolisés de la même façon, en particulier ceux dont l'index thérapeutique est faible, et surtout chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique, pour que les taux sanguins thérapeutiques demeurent optimaux. Envisager au besoin une réduction de la dose de nifédipine.

Inducteurs enzymatiques du cytochrome P₄₅₀

On a montré que les inducteurs enzymatiques du système du cytochrome P₄₅₀ 3A4, par exemple le millepertuis commun (voir [9.6 Interactions médicament- plante médicinale](#)), le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine, réduisaient les concentrations plasmatiques de nifédipine (voir [Tableau 4](#)).

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Dénomination commune		Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats du CYP3A4	Substrats du CYP3A4 (p. ex. cisapride, tacrolimus, benzodiazépines, imipramine, propafénone, terféfadine, warfarine)	S/O	Quand ils sont administrés avec la nifédipine, les substrats enzymatiques du P ₄₅₀ 3A4 (CYP3A4), peuvent agir comme des inhibiteurs du CYP3A4 et augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine.	Une modification de la dose et une surveillance pourraient être nécessaires.
	Cisapride	EC	L'administration simultanée de cisapride et de nifédipine peut entraîner une augmentation des	Quand les deux médicaments sont administrés en même temps, il faut surveiller la tension

Dénomination commune		Source des données	Effet	Commentaire clinique
			concentrations plasmatiques de nifédipine.	artérielle et, au besoin, envisager une réduction de la dose de nifédipine.
	Tacrolimus	É	On a montré que le tacrolimus était métabolisé par le système du cytochrome P ₄₅₀ 3A4. Les données indiquent que dans certains cas, la dose de tacrolimus peut être réduite quand le médicament est administré avec la nifédipine.	Quand les deux médicaments sont administrés en même temps, il faut surveiller les concentrations plasmatiques de tacrolimus et, au besoin, envisager une réduction de la dose de tacrolimus.
Inhibiteurs du CYP3A4	Inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. antifongiques azolés [kétoconazole, itraconazole, fluconazole], cimétidine, cyclosporine, érythromycine, fluoxétine, inhibiteurs de la protéase du VIH, néfazodone, quinidine)	S/O	On a montré que les inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 augmentaient les concentrations plasmatiques de nifédipine et, par conséquent, l'effet hypotensif de la nifédipine.	Une modification de la dose et une surveillance pourraient être nécessaires. L'administration concomitante de nifédipine et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 est à éviter.
	Antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole)	T	On n'a pas encore mené d'étude structurée sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et certains antifongiques azolés. On sait que les médicaments de cette classe inhibent le système du cytochrome P ₄₅₀ 3A4.	On ne peut exclure la possibilité que la prise concomitante de comprimés de nifédipine et d'antifongique azolés produise une augmentation considérable de la biodisponibilité

Dénomination commune		Source des données	Effet	Commentaire clinique
				systemique de la nifédipine en raison de la réduction du métabolisme de premier passage.
	Cimétidine et ranitidine	EC	Des études pharmacocinétiques ont démontré que l'administration concomitante de nifédipine et de cimétidine ou de ranitidine augmente de façon significative les concentrations plasmatiques de nifédipine (d'environ 80 % avec la cimétidine et 70 % avec la ranitidine).	Les patients recevant l'un ou l'autre de ces médicaments avec la nifédipine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, car une exacerbation des effets de la nifédipine, comme une hypotension, peut survenir. Une modification de la dose de nifédipine peut être nécessaire.
	Diltiazem	EC	Le diltiazem réduit l'élimination de la nifédipine.	Quand on associe le diltiazem et la nifédipine, il faut faire preuve de prudence et envisager une réduction de la dose de nifédipine.
	Érythromycine	T	On n'a pas mené d'étude pour déterminer s'il y avait des interactions entre la nifédipine et les antibiotiques de la famille des macrolides. Certains de ces antibiotiques sont des inhibiteurs connus du métabolisme d'autres médicaments médié par le cytochrome P ₄₅₀ 3A4.	On ne peut exclure la possibilité que l'administration concomitante des deux médicaments augmente les concentrations plasmatiques de nifédipine.
	Clarithromycine	T	On n'a pas encore mené d'étude clinique sur la	Éviter d'administrer en concomitance.

Dénomination commune		Source des données	Effet	Commentaire clinique
			possibilité d'interactions entre la nifédipine et la clarithromycine. Chez des patients âgés (> 65 ans), il semble que l'administration concomitante de nifédipine et de clarithromycine ait été associée à une incidence accrue de lésions rénales aiguës ayant requis une hospitalisation et ayant pu être causées par une augmentation des réactions hypotensives.	
	Fluoxétine	T	On n'a pas encore mené d'étude clinique sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et la fluoxétine. On a montré qu'in vitro, la fluoxétine inhibait le métabolisme de la nifédipine médié par le cytochrome P ₄₅₀ 3A4.	On ne peut exclure la possibilité que l'administration concomitante des deux médicaments augmente les concentrations plasmatiques de nifédipine.
	Inhibiteurs de la protéase du VIH (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	T	On n'a pas encore mené d'étude clinique sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et certains inhibiteurs de la protéase du VIH. Les médicaments de cette classe sont des inhibiteurs connus du système du cytochrome P ₄₅₀ 3A4. On a aussi montré qu'in vitro, les médicaments de cette classe inhibaient le métabolisme de la nifédipine médié par le cytochrome P ₄₅₀ 3A4.	On ne peut exclure la possibilité que la prise concomitante de nifédipine et d'inhibiteurs de la protéase du VIH produise une augmentation considérable des concentrations plasmatiques de nifédipine en raison de la réduction du métabolisme de

Dénomination commune		Source des données	Effet	Commentaire clinique
				premier passage et d'une réduction de l'élimination.
	Néfazodone	T	On n'a pas encore mené d'étude clinique sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et la néfazodone. La néfazodone est un inhibiteur connu du métabolisme d'autres médicaments médié par le cytochrome P ₄₅₀ 3A4.	On ne peut donc exclure la possibilité que l'administration concomitante des deux médicaments augmente les concentrations plasmatiques de nifédipine.
	Quinidine	EC	L'ajout de nifédipine à un traitement stable par la quinidine peut entraîner une baisse de 50 % de la concentration de quinidine; l'effet de la nifédipine peut, en outre, être plus marqué. L'ajout de quinidine à un traitement stable par la nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations de nifédipine et une baisse de l'effet de la quinidine. Chez certains patients, il y a eu une augmentation des concentrations de quinidine à l'arrêt du traitement par la nifédipine.	Chez les patients prenant simultanément la nifédipine et la quinidine ou à qui on a cessé d'administrer de la nifédipine tout en poursuivant le traitement par la quinidine, il faut exercer une surveillance étroite, entre autres par le dosage des concentrations plasmatiques de quinidine. Il faut envisager une adaptation de la posologie.
	Quinupristine/dalfopriline	EC	L'administration concomitante de quinupristine/dalfopriline et de nifédipine peut augmenter les concentrations	Quand la quinupristine ou la dalfopriline est associée à la nifédipine, il faut surveiller la tension artérielle et, au

Dénomination commune		Source des données	Effet	Commentaire clinique
			plasmaticques de nifédipine.	besoin, envisager une réduction de la dose de nifédipine.
	Acide valproïque	T	On n'a pas mené d'études structurées pour déterminer s'il y avait des interactions entre la nifédipine et l'acide valproïque. Comme on a montré que l'acide valproïque augmentait, en raison de l'inhibition enzymatique, les concentrations plasmaticques de nimodipine, inhibiteur calcique dont la structure est semblable à celle de la nifédipine, on ne peut exclure la possibilité d'augmentation des concentrations plasmaticques, et donc de l'efficacité, de la nifédipine.	Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par les deux médicaments, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées.
Inducteurs du CYP3A4	Inducteurs du CYP3A4 (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampicine)	S/O	Les médicaments qui sont des inducteurs connus du CYP3A4 peuvent accroître l'effet de premier passage ou l'élimination de la nifédipine.	L'existence d'une interaction pharmacodynamique inhibe l'utilisation efficace des dihydropyridines. Une surveillance clinique et de laboratoire étroite s'impose chez les patients qui reçoivent des médicaments des deux classes.
	Phénytoïne	EC	La phénytoïne est un inducteur du système du	Quand on associe la phénytoïne et la

Dénomination commune		Source des données	Effet	Commentaire clinique
			cytochrome P ₄₅₀ 3A4. L'administration concomitante de nifédipine et de phénytoïne réduit la biodisponibilité, et donc l'efficacité, de la nifédipine.	nifédipine, il faut surveiller la réponse clinique à la nifédipine et, au besoin, envisager une augmentation de la dose de nifédipine. Si l'on augmente la dose de nifédipine pendant le traitement concomitant, il faut envisager une réduction de la dose de nifédipine à l'arrêt du traitement par la phénytoïne.
	Carbamazépine, phénobarbital	T	On n'a pas mené d'études structurées pour déterminer s'il y avait des interactions entre la nifédipine et la carbamazépine ou le phénobarbital. Comme on a montré que ces deux médicaments réduisaient, en raison de l'induction enzymatique, les concentrations plasmatiques de nimodipine, inhibiteur calcique dont la structure est semblable à celle de la nifédipine, on ne peut exclure la possibilité de réduction des concentrations plasmatiques, et donc de l'efficacité, de la nifédipine.	Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par la carbamazépine ou le phénobarbital et la nifédipine, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées.

Dénomination commune		Source des données	Effet	Commentaire clinique
	Rifampicine	EC	La rifampicine est un puissant inducteur du système du cytochrome P ₄₅₀ 3A4. L'administration concomitante de rifampicine produit une nette réduction de la biodisponibilité de la nifédipine, ce qui en réduit l'efficacité.	L'administration concomitante de nifédipine et de rifampicine est donc contre-indiquée.
Interactions non liées au CYP3A4	Anticoagulants coumariniques	É	Quelques rares cas d'augmentation du temps de Quick ont été signalés chez des patients prenant un anticoagulant coumarinique et qui avaient reçu la nifédipine. Le lien avec le traitement par la nifédipine est cependant douteux.	Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un anticoagulant coumarinique et la nifédipine, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées.
	Bêta-bloquants	EC	L'administration concomitante de nifédipine et d'un bêta-bloquant est généralement bien tolérée, mais il a parfois été signalé dans la littérature médicale que cette association pourrait augmenter le risque d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypotension grave ou d'exacerbation de l'angine de poitrine.	La prudence et une surveillance étroite sont recommandées chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un bêta-bloquant et la nifédipine (voir 1 INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire).
	Digoxine	EC	L'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine et, par	Il convient de surveiller les concentrations de digoxine au moment de la mise en route,

Dénomination commune		Source des données	Effet	Commentaire clinique
			conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine.	de l'adaptation ou de l'interruption du traitement par la nifédipine pour éviter que les doses de digitaline soient trop faibles ou trop élevées.
	Dérivés nitrés à action prolongée	T	L'administration concomitante de nifédipine et d'un dérivé nitré peut se faire en toute innocuité, mais aucune étude contrôlée n'a été menée pour évaluer l'efficacité antiangineuse de cette association.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
	Théophylline	É/ ET	L'administration concomitante de théophylline et de nifédipine peut entraîner une altération des concentrations de théophylline.	L'administration concomitante de théophylline et de nifédipine a été sans effet sur la réponse clinique aux deux médicaments. Il faut envisager une surveillance des concentrations sériques de théophylline.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Interaction avec le jus de pamplemousse

L'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur le CYP3A a été décrit dans de nombreuses publications et l'effet correspondant sur la pharmacocinétique de la nifédipine varie beaucoup. Comme l'ASC et de la C_{max} de la nifédipine peuvent être multipliées par un facteur de jusqu'à deux, les patients prenant la nifédipine ne doivent pas boire de jus de pamplemousse (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (comprimés de nifédipine à libération progressive) est un inhibiteur de la diffusion des ions calcium (inhibiteur calcique ou antagoniste des ions calcium) dans les cellules.

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

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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

par jour ont produit un indice de fluctuation (rapport conc. plasmatique maximale:conc. plasmatique minimale) environ quatre fois plus élevé que les comprimés de nifédipine à libération progressive à prise quotidienne unique. À l'état d'équilibre, la biodisponibilité des comprimés de nifédipine à libération progressive est de 86 % par rapport aux capsules nifédipine. La prise des comprimés de nifédipine à libération progressive avec de la nourriture modifie légèrement le taux initial d'absorption du médicament, mais non l'importance de sa biodisponibilité. Cependant, une réduction marquée du temps de rétention GI pendant une longue période (p. ex. malabsorption par résection intestinale) peut influencer sur le profil pharmacocinétique du médicament et pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques.

La pharmacocinétique des comprimés de nifédipine à libération progressive est linéaire pour les doses de 30 à 180 mg, ce qui signifie que les concentrations plasmatiques du médicament sont proportionnelles à la dose administrée. Que le médicament soit ou non pris avec de la nourriture, on n'a observé aucun signe de libération massive du principe actif. La biodisponibilité du comprimé à 20 mg* est directement proportionnelle à celle du comprimé à 30 mg.

Métabolisme

La nifédipine est métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀, principalement par l'isoenzyme CYP3A4, mais aussi par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2A6.

Certains des constituants du jus de pamplemousse inhibent le système du cytochrome P₄₅₀, surtout le CYP3A4. Au cours d'une étude sur l'interaction entre la nifédipine et le jus de pamplemousse menée chez des volontaires sains de sexe masculin, il y a eu une altération importante de la pharmacocinétique de la nifédipine. Après l'administration d'une seule dose de 10 mg de nifédipine avec 250 mL de jus de pamplemousse au lieu d'eau, l'ASC moyenne de la nifédipine a augmenté de 34 % et le T_{max} est passé de 0,8 à 1,2 heure (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

Élimination

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

Populations et états pathologiques particuliers

* Remarque : MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est uniquement commercialisé aux concentrations de 30 mg et 60 mg.

Insuffisance hépatique

Étant donné que la biotransformation hépatique est la principale voie d'élimination de la nifédipine, il se peut que la pharmacocinétique soit altérée en présence d'une affection hépatique chronique. Les études pharmacocinétiques menées chez les sujets atteints d'une cirrhose hépatique ont mis en évidence une prolongation cliniquement significative de la demi-vie d'élimination et une baisse de la clairance totale de la nifédipine. La liaison protéinique de la nifédipine dans le sérum est élevée (de 92 à 98 %). Une atteinte rénale ou hépatique peut grandement diminuer la liaison protéinique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1 Populations particulières – Insuffisance hépatique](#)).

Au cours d'une étude sur la pharmacocinétique de la nifédipine menée auprès de patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) et de patients dont la fonction hépatique était normale, l'insuffisance hépatique a réduit la clairance orale de la nifédipine d'en moyenne 48 % (classe A de Child-Pugh) et 72 % (classe B de Child-Pugh). L'ASC et la C_{max} de la nifédipine ont respectivement augmenté d'en moyenne 93 % et 64 % (classe A de Child-Pugh) et 253 % et 171 % (classe B de Child-Pugh) par rapport aux patients dont la fonction hépatique était normale. On n'a pas étudié la pharmacocinétique de la nifédipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1 Populations particulières – Insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

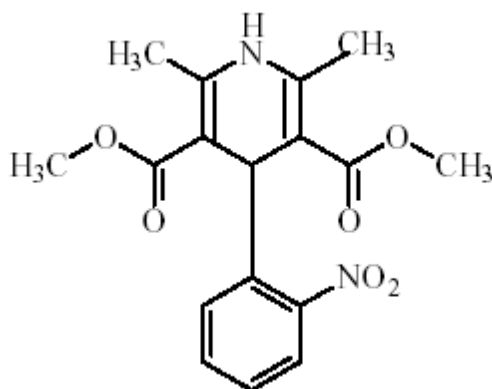
Conserver entre 15 et 30°C. Protéger de la lumière, de l'humidité et de la moiteur.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Nifédipine
Nom chimique :	Diméthyle 1,4-dihydro-2,6-diméthyle-4-(nitrophényl)-3,5-pyridinedicarboxylate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆ , 346.33 g/mol
Formule de structure :	



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Hypertension

Étude INSIGHT

Tableau 5 – Sommaire des données démographiques chez les patients de l'étude clinique sur l'hypertension

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Sujets de l'étude (n)	Tranche d'âge
INSIGHT	Étude prospective à double insu et avec randomisation dynamique à laquelle ont surtout été inscrits des hommes et des femmes de race blanche atteints d'hypertension	6 575	55 à 80 ans

L'étude INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) sur la nifédipine formulée selon le STGI était une étude prospective à double insu

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

Résultats de l'étude

Pour l'étude INSIGHT, 6575 patients de 55 à 80 ans atteints d'hypertension artérielle essentielle ou d'hypertension systolique isolée légère ou modérée et présentant au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire ont été répartis au hasard pour recevoir la nifédipine ou le co-amilozide. Les patients étaient exclus s'ils présentaient une insuffisance cardiaque avec faible fraction d'éjection (< 40 %) ou une angine de poitrine instable, s'ils avaient subi une angioplastie transluminale percutanée ou un pontage aorto-coronarien moins de six mois avant le début de l'étude, ou s'ils avaient présenté un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral moins de 12 mois avant le début de l'étude. Les doses de chacun des médicaments ont été adaptées de façon à produire une tension artérielle de 140/90 mm Hg (ou une baisse de 20/10 mm Hg). Si cet objectif n'était pas atteint, d'autres médicaments pouvaient être ajoutés (aténolol puis énalapril). Les patients ont en moyenne été traités pendant 3,5 ans. Au départ, après une période sans médicament (au cours de laquelle les patients ont reçu un placebo), la tension artérielle des patients était de 173/99 mm Hg. À la fin de l'étude, elle était de 138/82 mm Hg dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour ce qui est de la fréquence cardiaque. À la fin de l'étude, 69 % des patients traités par d' comprimés de nifédipine à libération progressive et 72 % de ceux traités par l'hydrochlorothiazide/amiloride recevaient une monothérapie. Le Comité des événements critiques a évalué tous les événements survenus et s'est prononcé sur chacun. Les résultats globaux de l'étude, présentés dans le tableau ci-dessous, montrent qu' comprimés de nifédipine à libération progressive n'est pas inférieur à l'association de diurétiques co-amilozide) (voir [Tableau 6](#)).

Tableau 6 – Résultats de l'étude INSIGHT

	Comprimés de nifédipine à libération progressive		Hydrochlorothiazide/ Amiloride		Rapport des cotes (IC à 95 %)		Valeur p
Principal critère (composite)	200	(6,3%)	182	(5,8%)	1,11	(0,90-1,36)	0,34
Critère secondaire (composite)	383	(12,1%)	397	(12,5%)	0,96	(0,83-1,12)	0,62
Mortalité totale	153	(4,8%)	152	(4,8%)	1,01	(0,80-1,27)	0,95
Tous les effets indésirables	1546	(49%)	1327	(42%)	N/A		<0.001
Effets indésirables graves	796	(25%)	880	(28%)	N/A		0.02

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative de type croisé, randomisée, bilatérale, à dose unique, comparant MYLAN-NIFÉDIPINE À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimés de 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) avec PrADALAT® XL®, comprimés à libération prolongée de 60 mg (Bayer Inc.) a été menée chez des sujets adultes hommes et femmes, sains et non à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité issues des 42 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Nifédipine (1 x 60 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	865,32 992,94 (53,35)	942,92 1 078,02 (52,29)	91,8	84,6 – 99,5
ASC _I (ng·h/mL)	882,55 1 029,35 (53,04)	969,53 1 147,35 (49,76)	91,0	83,1 – 99,7
C _{max} (ng/mL)	55,29 63,47 (47,75)	48,72 56,54 (51,61)	113,5	106,5 – 120,9
T _{max} ³ (h)	10,29 (26,68)	10,78 (35,55)		
T _{1/2} ³ (h)	9,23 (35,65)	8,00 (26,32)		

¹ MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (nifédipine), comprimés de 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

² PrADALAT® XL® (nifédipine), comprimés de 60 mg (Bayer Inc.)

³ Données exprimées sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

Une étude de biodisponibilité comparative de type croisé, randomisée, bilatérale, à dose unique, comparant MYLAN-NIFÉDIPINE À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimés de 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) avec PrADALAT® XL®, comprimés à libération prolongée de 60 mg (Bayer Inc.) a été menée chez des sujets adultes hommes et femmes, sains et à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité issues des 46 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Nifédipine (1 x 60 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	859,13 984,66 (46,20)	834,26 954,52 (49,45)	103,0	95,0 – 111,7
ASC _I (ng·h/mL)	871,21 999,04 (46,40)	844,85 1057,64 (46,33)	103,1	92,3 – 115,2
C _{max} (ng/mL)	38,27 42,65 (43,28)	32,59 36,31 (56,24)	117,4	108,1 – 127,5
T _{max} ³ (h)	13,48 (51,92)	16,61 (57,68)		
T _{1/2} ³ (h)	9,01 (43,44)	9,07 (32,17)		

¹ MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (nifédipine), comprimés de 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

² PrADALAT® XL® (nifédipine), comprimés de 60 mg (Bayer Inc.)

³ Données exprimées sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

Une étude de biodisponibilité comparative de type croisé, randomisée, bilatérale, à dose multiples, comparant MYLAN-NIFÉDIPINE À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimés de 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) avec PrADALAT® XL®, comprimés à libération prolongée de 60 mg (Bayer Inc.), administré sous forme de comprimés à libération prolongée de 1 x 60 mg une fois par jour pendant cinq jours, a été menée chez des sujets adultes hommes et femmes, sains. Les données comparatives sur la biodisponibilité issues des 33 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Nifédipine (1 x 60 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{tau,ss} (ng·h/mL)	810,07 874,44 (42,01)	815,09 898,93 (44,05)	99,4	92,1 – 107,2
C _{max,ss} (ng/mL)	53,08 56,24 (34,97)	54,59 60,13 (43,96)	97,2	87,6 – 107,9
C _{min,ss} (ng/mL)	17,20 22,05 (69,66)	20,33 24,29 (57,45)	84,6	72,8 – 98,3
T _{max} ³ (h)	9,81 (49,31)	5,87 (68,67)		
FL ³ (%)	1,03 (46,88)	1,01 (40,34)		

¹ MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (nifédipine), comprimés de 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

² PrADALAT® XL® (nifédipine), comprimés de 60 mg (Bayer Inc.)

³ Données exprimées sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

Une étude de biodisponibilité comparative de type croisé, randomisée, bilatérale, à dose unique, comparant MYLAN-NIFÉDIPINE À LIBÉRATION PROLONGÉE, comprimés de 30 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) avec PrADALAT® XL®, comprimés à libération prolongée de 30 mg (Bayer Inc.) a été menée chez des sujets adultes hommes et femmes, sains et non à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité issues des 33 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Nifédipine (1 x 30 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	488,20 610,40 (67,51)	498,63 699,99 (95,12)	97,9 %	86,0 % - 111,5 %
ASC _I (ng·h/mL)	518,96 635,79 (65,29)	525,54 724,56 (92,87)	98,8 %	86,7 % - 112,5 %

Nifédipine (1 x 30 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
C _{max} (ng/mL)	26,89 32,17 (57,33)	25,77 31,55 (67,17)	104,4 %	95,1 % - 114,5 %
T _{max} ³ (h)	14,00 (5,00 - 32,00)	14,00 (4,00 - 28,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	6,59 (42,51%)	6,67 (51,54%)		

¹ MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (nifédipine), comprimés de 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

² PrADALAT® XL® (nifédipine), comprimés de 60 mg (Bayer Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement

⁴ Données exprimées sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

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

Tableau 7 – DL₅₀ au cours des études sur l'animal

Espèce	Éventail des doses (mg/kg)		DL ₅₀ (mg/kg)	
	Voie orale	Voie i.v.	Voie orale	Voie i.v.
Souris	294 – 882	3 – 5	494 (421 - 572)	4,2 (3,8 - 4,6)
Rat	588 – 1323	10 – 25	1022 (950 - 1087)	5 (13,7 - 17,5)
Lapin	100 – 500	1 – 4	250 – 500	2 - 3
Chat	50 – 250	0.5 – 8	100	0.5 - 8
Chien	250 - 2000	0.5 - 3	> 250	2 - 3

Toxicité subaiguë

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

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

Cancérogénicité

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

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

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

Toxicologie de la reproduction et du développement

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

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

La dose de 30 mg/kg n'a pas été toxique pour les rates gravides, mais elle a causé une diminution du poids des fœtus et une hausse du nombre de pertes fœtales. La dose de

100 mg/kg a produit des malformations fœtales chez 20 % des femelles. Sur un total de onze fœtus, dix présentaient des malformations des pattes antérieures ou postérieures (ectrodactylie, oligodactylie et adactylie) et un présentait une grave malformation du sinciput.

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

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

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

Mutagenèse

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

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

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

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacologie chez l'animal in vitro

Inhibition de l'influx transmembranaire du Ca⁺⁺

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

La nifédipine, administrée à une concentration allant de 10⁻⁷ à 10⁻⁵ M, n'a pas modifié la

pénétration du Na⁺ dans le muscle papillaire du chat soumis à la technique du potentiel imposé, mais elle a ralenti celle du Ca⁺⁺ par les canaux lents de façon proportionnelle à la dose, sans altérer le mécanisme de contrôle cinétique (mécanisme de vannage).

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

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

Effet électrophysiologique

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

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

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

Pharmacologie chez l'animal in vivo

Effets cardiovasculaires

Chez des chiens anesthésiés avec des opiacés (ce qui garde presque intacte la régulation de la circulation), la nifédipine, administrée par voie sublinguale à des doses allant de 10 à 1 000 mcg/kg, a produit une augmentation liée à la dose du débit coronarien, provoquant ainsi un accroissement de l'apport d'oxygène au cœur. Le débit périphérique, mesuré dans l'artère fémorale, a aussi connu une augmentation liée à la dose. Aux faibles doses (10 à 31,5 mcg/kg), la contractilité du cœur, mesurée par le dp/dt ventriculaire gauche, et la pression télédiastolique ont été réduites ou n'ont pas été modifiées, tandis qu'aux doses élevées (100 à 1 000 mcg/kg), une hausse du dp/dt tributaire de l'augmentation de la fréquence cardiaque a

été notée. Donc, les faibles doses de nifédipine peuvent exercer un effet inotrope négatif, mais les doses élevées produisent une plus grande vasodilatation périphérique, et l'effet inotrope négatif direct est modifié par la réaction inotrope positive et la tachycardie réflexes transmises par les barorécepteurs.

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

Effets antihypertensifs

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ADALAT XL (comprimés de nifédipine à libération progressive, 30 mg), numéro de contrôle de la présentation 270254, Monographie de produit, Bayer Inc. (29 juin 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE

Comprimés de nifédipine à libération progressive

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE?

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est utilisé chez les adultes pour maîtriser :

- les douleurs à la poitrine qui surviennent le plus souvent avec l'activité physique ou le stress émotionnel (angine de poitrine stable chronique). Il peut être utilisé avec d'autres médicaments contre les douleurs à la poitrine lorsque ces médicaments ne procurent pas à eux seuls un bienfait suffisant. MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est normalement utilisé chez les patients qui ont déjà essayé les bêta-bloquants et/ou les nitrates contre leur douleur à la poitrine, mais n'ont obtenu aucun bienfait, ou qui ont eu des effets secondaires néfastes;
- l'hypertension légère ou modérée.

Comment MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE agit-il?

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE appartient à la classe de médicaments appelés « inhibiteurs calciques » ou « antagonistes du calcium ». Il agit en :

- décontractant et en élargissant les vaisseaux sanguins, ce qui facilite la circulation sanguine et réduit la tension artérielle. Une tension artérielle plus faible diminue la tension qui s'exerce sur le cœur;
- décontractant et en élargissant les artères qui alimentent le cœur, qui peut alors recevoir une plus grande quantité de sang et d'oxygène, ce qui diminue la tension qu'il subit. Si le cœur subit moins de tension, cela diminuera l'intensité et la fréquence de vos crises d'angine (douleur à la poitrine).

Quels sont les ingrédients de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE?

Ingrédient médicamenteux : nifédipine

Ingrédients non médicamenteux : acétate de cellulose, dioxyde de silice colloïdale, triacétate de glycérol, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, lactose

monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène, polysorbate, povidone, propylèneglycol, chlorure de sodium et dioxyde de titane.

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés à libération progressive; 30 mg et 60 mg.

N'utilisez pas MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la nifédipine ou à d'autres ingrédients de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE;
- vous êtes allergique à des médicaments semblables à MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE (p. ex. Inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines), comme l'amlodipine, la clévidipine, la félodipine, l'isradipine et la nimodipine;
- vous avez une tension artérielle très basse;
- vous faites des chocs cardiogéniques (votre cœur ne peut soudainement pas pomper suffisamment de sang et d'oxygène au cerveau et à d'autres organes vitaux);
- vous êtes enceinte ou prévoyez concevoir;
- vous êtes une femme pouvant avoir des enfants, sauf si vous avez décidé avec votre professionnel de la santé que vous devez prendre MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous prenez de la rifampicine (utilisée pour traiter des infections bactériennes, notamment la tuberculose);
- vous êtes porteur d'une poche de Kock (réservoir formé dans l'abdomen avec une partie du petit intestin, qui est vidé au moyen d'un tube ou cathéter inséré dans la paroi abdominale);
- vous souffrez d'une maladie du foie modérée ou grave;
- vous avez une occlusion intestinale grave (blocage au niveau de l'intestin qui empêche ou gêne le passage de son contenu).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous souffrez d'une maladie du foie de faible gravité;
- vous souffrez de diabète;
- vous avez des épisodes de tension artérielle très élevée qui surviennent soudainement et rapidement;
- vous avez des antécédents de tension artérielle basse ou une prédisposition à ce trouble;
- vous avez des antécédents de mauvaise circulation dans le cerveau;

- vous avez subi ou devez subir une intervention chirurgicale exigeant une anesthésie générale;
- vous avez récemment eu une crise cardiaque;
- vous souffrez d'un trouble cardiaque grave tel qu'une insuffisance cardiaque ou d'une sténose aortique (rétrécissement d'une valvule cardiaque);
- vous souffrez d'une coronaropathie obstructive (rétrécissement graduel ou blocage des artères qui alimentent le cœur en sang en raison d'une accumulation de plaque);
- vous souffrez d'un rétrécissement grave des intestins ou d'une maladie inflammatoire de l'intestin, comme la maladie de Crohn, ou vous avez des antécédents d'occlusion intestinale ou œsophagienne (blocage au niveau des intestins ou de l'œsophage qui empêche ou gêne le passage de leur contenu);
- vous souffrez d'angine de poitrine instable (douleur thoracique soudaine qui survient au repos et s'aggrave progressivement);
- vous souffrez d'angine de poitrine (douleurs à la poitrine) et avez récemment cessé de prendre des bêta-bloquants (des médicaments utilisés pour traiter la tension artérielle élevée et d'autres problèmes de circulation). Vous pourriez éprouver des symptômes de sevrage, y compris une douleur accrue à la poitrine. L'instauration du traitement par MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE pourrait ne pas prévenir ces symptômes et pourrait même les aggraver;
- vous êtes un homme qui prévoit s'engager ou qui est actuellement engagé dans un processus de procréation par fécondation *in vitro*.

Autres mises en garde :

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut entraîner des effets secondaires graves, dont les suivants :

- **Hypotension** (tension artérielle basse) : Ces effets peuvent survenir après la première dose ou après une augmentation de votre dose. Le risque qu'ils surviennent pourrait être accru si vous prenez aussi des bêta-bloquants (des médicaments utilisés pour traiter la tension artérielle élevée ou d'autres problèmes de circulation). Informez votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes excessifs d'une faible tension artérielle, y compris des évanouissements. Il pourrait ajuster votre dose ou mettre fin à votre traitement par MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE.
- **Angine de poitrine** (douleur à la poitrine) et **infarctus du myocarde** (crise cardiaque) : Dans de rares cas, MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut causer ou aggraver une douleur à la poitrine après la première dose ou après une augmentation de votre dose. Une crise cardiaque peut également survenir. Le risque est accru si vous souffrez d'une maladie cardiaque grave. Si vous ressentez des douleurs à la poitrine, cessez de prendre MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE et consultez **immédiatement** un médecin.
- **Occlusion intestinale** (blocage au niveau de l'intestin qui empêche ou gêne le passage de son contenu) : Comme la coque externe des comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE ne se dissout pas dans les intestins, votre risque d'occlusion intestinale, bien que cela survienne rarement, pourrait être accru, surtout si vous avez

ou avez déjà eu des problèmes intestinaux graves. Si vous éprouvez des symptômes d'occlusion intestinale, cessez de prendre MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE et consultez **immédiatement** un médecin. Il arrive, dans certains cas, qu'une intervention chirurgicale soit nécessaire.

Consultez le **tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour en savoir plus sur ces effets et d'autres effets indésirables graves.

Diabète : Si vous souffrez de diabète, MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut avoir un effet sur votre maîtrise de la glycémie. Surveillez attentivement votre glycémie pendant que vous prenez MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez que vous avez de la difficulté à maîtriser votre taux de sucre pendant votre traitement. Il pourrait ajuster votre dose de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE.

Fécondité (masculine) : MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut nuire à vos chances d'avoir un enfant. Parlez à votre professionnel de la santé si cela est important pour vous.

Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine : MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut réduire votre tension artérielle et provoquer une sensation de tête légère, des étourdissements et des évanouissements. Ceux-ci peuvent se produire surtout après la première dose ou après une augmentation de votre dose, ou si vous consommez de l'alcool. Ne conduisez pas ou n'effectuez pas de tâches qui exigent une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE.

Examens et tests : Pendant la durée de votre traitement par MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé pour qu'il puisse surveiller votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque. Si vous souffrez d'une maladie du foie de faible gravité, il pourrait également faire des analyses de sang pour surveiller la santé de votre foie pendant le traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE si :

- vous prenez de la rifampicine (utilisée pour traiter des infections bactériennes, notamment la tuberculose), car vous pourriez avoir des effets secondaires graves.

Les produits suivants pourraient interagir avec MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE :

- d'autres médicaments utilisés pour traiter la tension artérielle élevée et/ou les douleurs à la poitrine, y compris les bloqueurs calciques (p. ex. amlodipine, clévidipine,

féلودipine, isradipine, nimodipine, diltiazem) et les bêta-bloquants (p. ex. aténolol, métoprolol, labétalol, propranolol)

- les médicaments utilisés pour traiter les convulsions (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, acide valproïque, carbamazépine)
- les médicaments dont le nom se termine par « azole » (p. ex. kétoconazole, itraconazole, fluconazole) utilisés pour traiter les infections fongiques
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex. érythromycine, clarithromycine, quinupristine/dalfopristine). La prise de clarithromycine avec MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut augmenter votre risque d'avoir des problèmes aux reins si vous êtes âgé
- les médicaments utilisés pour supprimer l'action du système immunitaire (p. ex. tacrolimus, cyclosporine)
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex. imipramine, fluoxétine, néfazodone)
- les médicaments utilisés pour traiter le VIH/sida (p. ex. amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
- les médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque irrégulier (p. ex. propafénone, quinidine)
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères d'estomac et des intestins (p. ex. cimétidine, ranitidine)
- les benzodiazépines, utilisées pour traiter l'anxiété, les convulsions et l'insomnie
- la terfénadine, utilisée pour traiter les allergies
- la warfarine, utilisée pour traiter ou prévenir les caillots sanguins
- la digoxine, utilisée pour traiter diverses affections cardiaques
- la théophylline, utilisée pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires
- le millepertuis, une plante médicinale
- le pamplemousse ou le jus de pamplemousse. Vous ne devez pas manger de pamplemousse ni boire de jus de pamplemousse pendant que vous prenez MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE
- l'alcool

Comment utiliser MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE?

- Prenez MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- **Vous devez avaler les comprimés MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE SANS les croquer. Vous NE devez PAS les fractionner ni les écraser, car cela peut libérer tout le médicament d'un coup, ce qui augmente le risque d'effets secondaires.**
- Ne cessez pas de prendre MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE et n'en modifiez pas la dose sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.
- Ne partagez jamais vos médicaments avec personne.

Dose habituelle :

La dose de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE qui vous est prescrite dépendra de votre affection.

- **Pour le traitement des douleurs à la poitrine (angine de poitrine stable chronique) :** la dose initiale habituelle est de 30 mg une fois par jour.
- **Pour le traitement de la tension artérielle élevée (hypertension) :** la dose initiale habituelle est de 20 mg* à 30 mg une fois par jour. La dose d'entretien habituelle est de 30 mg à 60 mg une fois par jour.

Votre professionnel de la santé pourrait augmenter lentement votre dose (sur une période de 7 à 14 jours) pour trouver celle qui vous convient le mieux. Suivez ses instructions à la lettre.

La dose maximale est de 90 mg.

*Remarque : MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE est uniquement commercialisé aux concentrations de 30 mg et 60 mg.

Surdosage :

Les signes d'une surdose avec MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peuvent comprendre les suivants :

- tension artérielle basse qui peut entraîner un choc (respiration rapide, pâleur et peau froide et moite). Elle peut être accompagnée d'une accumulation de liquides dans les poumons (difficulté à respirer, surtout en position couchée);
- taux élevé de sucre dans le sang (augmentation de la soif, sécheresse de la bouche, besoin fréquent d'uriner);
- accumulation d'acide dans l'organisme (confusion, rythme cardiaque rapide, sensation de mal de cœur, mal de tête, respiration longue et profonde);
- faibles niveaux d'oxygène dans les tissus de votre corps (essoufflement, mal de tête, confusion ou agitation);
- battements de cœur lents ou rapides;
- état de conscience altéré ou coma.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez sauté ou oublié une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas de double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE?

Lorsque vous prenez ou recevez MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- maux de tête, anxiété, perte de sensation dans une partie du corps, sensation de brûlure ou de picotements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds, confusion, insomnie, nervosité, faiblesse, mouvements musculaires excessifs
- étourdissements, fatigue
- nausées, estomac dérangé, indigestion, sécheresse de la bouche
- hypertrophie des gencives
- douleurs musculaires ou articulaires, crampes dans les jambes, maux de dos
- éruption cutanée, démangeaisons, sensibilité au soleil
- impuissance, augmentation du volume des seins chez les hommes, trouble menstruel
- production excessive d'urine, besoin d'uriner la nuit, manque d'urine ou incontinence
- douleur oculaire

Si un des effets secondaires ci-dessus est grave, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE peut causer des anomalies des résultats lors des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas Sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Respiration sifflante ou difficultés respiratoires			✓
Angine de poitrine (apport insuffisant d'oxygène au muscle cardiaque) : douleur ou pression à la poitrine, malaise à l'épaule, aux bras, au dos, à la gorge, à la mâchoire ou aux dents			✓
Œdème : enflure des mains, des chevilles, des pieds ou des jambes	✓		
Crampes abdominales		✓	
Vomissements		✓	
Diarrhée		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas Sévères seulement	Dans tous les cas	
Battements de cœur irréguliers ou rapides			✓
PEU FRÉQUENT			
Constipation		✓	
Réactions allergiques/œdème de Quincke : difficulté à respirer ou à avaler, rash ou urticaire (rougeur, démangeaisons intenses et sensation de brûlure), enflure du visage, de la gorge, de la langue, des lèvres, des yeux, des mains, des pieds, des chevilles ou de la partie inférieure des jambes			✓
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lorsque vous passez de la position assise ou couchée à la position debout)		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Trouble hépatique (y compris hépatite et cholestase) : jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), urines foncées, selles pâles, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou douleur oppressive entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut du ventre, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'être sur le point de s'évanouir et, possiblement, battements de cœur irréguliers			✓
Nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée grave) : rougeur, formation de cloques, peau qui pèle sur de grandes surfaces, surtout dans la bouche et les yeux			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas Sévères seulement	Dans tous les cas	
Occlusion intestinale (blocage au niveau de l'intestin qui empêche ou gêne le passage de son contenu) : crampes douloureuses dans le ventre pouvant survenir soudainement, ballonnements, perte d'appétit, douleur intermittente devenant persistante, nausées et vomissements, constipation ou diarrhée			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

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

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

Entreposage :

- Conservé entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière, de l'humidité et de la chaleur.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Demandez à votre médecin comment jeter les médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin.

Pour en savoir plus sur MYLAN-NIFEDIPINE EXTENDED RELEASE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur 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 www.mylan.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC.



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca

Dernière révision : 24 janvier 2024