

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NIFEDIPINE

Capsules de nifédipine USP

5 et 10 mg

Antiangineux

**AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Unit #1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7
Numéro de contrôle : 139389**

**DATE DE PRÉPARATION :
16 juin 2010**

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NIFEDIPINE

Capsules de nifédipine USP

5 et 10 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiangineux

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

NIFEDIPINE (nifédipine) est un inhibiteur de la diffusion des ions calcium (bloqueur de l'entrée du calcium ou antagoniste des ions calcium) dans les cellules. Il semble que l'action antiangineuse du médicament 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 la diffusion transmembranaire du calcium par les canaux lents 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 des tissus ci-dessus. La nifédipine n'influe pas sur le calcium sérique total.

Le mécanisme précis par lequel la nifédipine soulage l'angine de poitrine n'a pas été complètement élucidé, mais il semble qu'il soit attribuable en grande partie à son action vasodilatatrice.

La nifédipine dilate les principales artères et artérioles coronaires tant dans les zones saines que dans les zones ischémiques, et elle est un inhibiteur puissant des spasmes de l'artère coronaire.

Cette propriété augmente l'apport d'oxygène au myocarde et assure l'efficacité de la nifédipine dans le traitement de l'angine angiospastique.

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

L'effet inotrope négatif de la nifédipine n'a généralement pas d'implications cliniques importantes, car à doses thérapeutiques, les propriétés vasodilatatrices de la nifédipine évoquent une tachycardie réflexe à médiation baroréceptrice, laquelle tend à contrebalancer cet effet inotrope négatif.

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

Pharmacocinétique

Chez l'humain, l'administration par voie orale de 10 mg de nifédipine marquée au ^{14}C a donné lieu à une absorption supérieure à 90 %. La radioactivité était décelable dans le sérum 20 minutes après l'ingestion et les pics sériques ont été atteints en 1 à 2 heures. La nifédipine est éliminée à 70-80 % par les reins, et le reste est éliminé avec les selles.

L'analyse biexponentielle de l'élimination plasmatique de la nifédipine a mis en évidence une demi-vie initiale rapide ($t_{1/2\beta}$) de 2,5 à 3 heures et une demi-vie terminale lente ($t_{1/2\alpha}$) de 5 heures. Des études menées chez l'humain, le chien et le rat ont montré que la nifédipine est presque entièrement métabolisée par l'organisme sous forme de deux métabolites inactifs sur le plan pharmacologique. Le principal métabolite (95 %) est un dérivé de l'acide hydroxycarboxylique, tandis que l'autre (5 %) représente la lactone correspondante. La forme acide est principalement excrétée dans l'urine. La liaison protéique de la nifédipine circulante excède les 90 %.

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

Les études pharmacocinétiques menées chez les sujets atteints d'une cirrhose hépatique ont mis en évidence une altération cliniquement significative de la cinétique de la nifédipine (prolongement de la demi-vie d'élimination et baisse de la clairance totale). Le risque d'accumulation est donc considérable chez ces patients (voir PRÉCAUTIONS).

Certains des constituants du jus de pamplemousse inhibent le système du cytochrome P450, surtout le CYP 3A4. 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 heure à 1,2 heure (voir PRÉCAUTIONS – Interaction

avec le jus de pamplemousse).

Biodisponibilité comparative

Une étude comparative de la biodisponibilité des capsules d'Adalat à 10 mg par rapport aux capsules de NIFEDIPINE à 10 mg a été menée auprès de 24 (vingt-quatre) sujets volontaires sains.

Une dose unique de 20 mg a été administrée. Les résultats sont présentés ci-dessous :

	<u>Adalat</u>	<u>NIFEDIPINE</u>
ASC ₀₋₁₈ (ng•h/mL)	302	287
C _{max} (ng/mL)	200	193
T _{max} (h)	0,60	0,62

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

1. NIFEDIPINE (nifédipine) peut être utilisé dans la prise en charge de l'angine provoquée par des spasmes de l'artère coronaire.
2. NIFEDIPINE est indiqué pour le traitement de l'angine chronique stable (angine d'effort) sans manifestation d'angiospasmе chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré l'administration de doses suffisantes d'un bêtabloquant ou d'un dérivé nitré ou encore, chez ceux qui ne peuvent tolérer ces agents.

NIFEDIPINE peut être administré en association avec des bêtabloquants chez les patients qui présentent une angine de poitrine stable chronique, mais les données actuelles ne permettent pas de prédire en toute confiance les effets d'un traitement d'association, surtout en présence d'une

altération de la fonction ventriculaire gauche ou de troubles de la conduction cardiaque. Au moment d'amorcer un tel traitement d'association, il faut surveiller étroitement la tension artérielle puisque les effets conjugués des médicaments peuvent produire une grave hypotension (voir MISES EN GARDE).

CONTRE-INDICATIONS

NIFEDIPINE (nifédipine) est contre indiqué chez les personnes suivantes :

Femmes enceintes, qui allaitent ou qui sont susceptibles de concevoir. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation ont été signalés chez les animaux.

Une hausse du nombre de mortalités intra-utérines et de résorptions fœtales est survenue après l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine à des souris, des rates et des lapines gravides. Il s'est produit des malformations fœtales à la suite de l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine à des souris gravides et de 100 mg/kg à des rates gravides.

Patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde (voir MISES EN GARDE – Patients ayant subi un infarctus du myocarde).

Patients ayant subi un choc cardiovasculaire.

Patients présentant une hypersensibilité à la nifédipine.

Patients qui présentent une hypotension grave.

MISES EN GARDE

NIFEDIPINE (nifédipine) doit être utilisé avec prudence dans les cas suivants :

Hypotension excessive : Comme la nifédipine abaisse la résistance vasculaire périphérique et la

tension artérielle, elle doit être administrée avec prudence aux angineux chez qui une hypotension est susceptible de survenir. Des patients ont parfois présenté une hypotension excessive et mal tolérée. Des cas de syncope ont été signalés (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Ces réactions se sont habituellement produites au cours de l'ajustement initial de la posologie ou au moment de l'augmentation subséquente de la dose, et les patients qui prennent également un bêtabloquant peuvent y être plus exposés. Si une hypotension excessive survient, il faut diminuer la dose ou cesser d'administrer le médicament (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Intensification de l'angine de poitrine 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.

Patients ayant subi un infarctus du myocarde : NIFEDIPINE ne doit pas être utilisé dans la première semaine suivant un infarctus du myocarde et avant la stabilisation de l'état du patient. Des essais cliniques à répartition aléatoire et contrôlés par placebo ont montré que la nifédipine peut accroître le risque de récurrence d'infarctus et réduire la survie des patients recevant un traitement peu après un infarctus du myocarde.

Patients présentant une angine instable : Certains essais cliniques ont montré que le traitement par la nifédipine dans ce contexte augmente le risque d'infarctus du myocarde et d'ischémie récurrente.

Hypertension : NIFEDIPINE ne doit pas être utilisé pour la prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle.

Réduction sensible de la tension artérielle : NIFEDIPINE ne doit pas être utilisé pour abaisser de façon sensible la tension artérielle. On a signalé la survenue d'accidents vasculaires cérébraux lors de l'emploi de la nifédipine dans ce contexte.

Retrait du bêtabloquant : À l'arrêt du traitement par un bêtabloquant, il peut survenir chez les patients 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 la nifédipine 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 bêtabloquant et l'instauration du traitement par la nifédipine. Il est important, lorsque cela est possible, de réduire progressivement la dose du bêtabloquant au lieu d'en cesser soudainement l'administration avant de commencer le traitement par la nifédipine.

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. Une insuffisance cardiaque s'est rarement manifestée après la mise en route du traitement par la nifédipine chez des patients prenant habituellement un bêtabloquant.

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 la nifédipine avec prudence à ces patients.

PRÉCAUTIONS

Hypotension

Comme NIFEDIPINE (nifédipine) 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 observation étroite est particulièrement recommandée chez les patients qui risquent de présenter une hypotension, qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale ou qui

prennent des médicaments qui sont reconnus pour abaisser la tension artérielle (voir MISES EN GARDE).

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 la nifédipine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Cet œdème touche principalement les membres inférieurs et répond habituellement au traitement par un diurétique. Chez les angineux présentant aussi une insuffisance cardiaque congestive, il faut prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche croissant.

Personnes âgées

La nifédipine doit être administrée avec prudence aux personnes âgées, surtout celles qui ont des antécédents d'hypotension ou d'insuffisance vasculaire cérébrale (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Patients diabétiques

L'administration de nifédipine à des patients diabétiques peut nécessiter une adaptation du traitement antidiabétique.

Utilisation chez les patients présentant une dysfonction hépatique

La nifédipine doit être administrée avec prudence aux patients présentant une insuffisance hépatique (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il peut être nécessaire de réduire la dose, particulièrement dans les cas graves. Une surveillance étroite de la réponse et de l'effet

métabolique s'impose.

Interaction avec le jus de pamplemousse

Selon les données publiées, le jus de pamplemousse peut faire augmenter la concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques de certains inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines, y compris la nifédipine, en inhibant le cytochrome P450 (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). Les patients doivent donc éviter de boire du jus de pamplemousse avant ou pendant un traitement par la nifédipine.

Interactions médicament-médicament

Comme pour tout autre médicament, on doit faire preuve de prudence quand on traite des patients qui prennent déjà plusieurs autres 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.

Parmi les médicaments qui se sont révélés des inhibiteurs du cytochrome P450, on trouve les antifongiques azolés, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine, la terfénaïne et la warfarine.

Parmi les médicaments qui se sont révélés des inducteurs du cytochrome P450, on trouve le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine.

Parmi les médicaments biotransformés par la voie du cytochrome P450, citons les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone et la théophylline.

La diminution de la résistance vasculaire périphérique par la nifédipine peut augmenter l'effet antihypertensif des bêtabloquants. L'administration concomitante de nifédipine et de bêtabloquants commande la prudence et une surveillance étroite de la tension artérielle et de l'apparition de signes et symptômes pulmonaires d'insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE).

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

Antihypertenseurs : La nifédipine peut renforcer les effets des agents hypotenseurs.

L'emploi concomitant de nifédipine et de nitrates à courte durée d'action, de furosémide ou d'anticoagulants n'est pas connu pour entraîner des interactions entre ces médicaments ou des effets toxiques inhabituels.

L'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine et, par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. Il convient de surveiller les concentrations de digoxine au moment de la mise en route, de

l'adaptation ou de l'interruption du traitement par la nifédipine pour éviter que les doses de digitaline soient trop faibles ou trop élevées.

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. Par conséquent, 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.

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Une analyse de l'innocuité basée sur des publications internationales (études en mode ouvert et contrôlées) a été effectuée au sein d'un groupe hétérogène de 7 146 patients traités par la

nifédipine. Des effets indésirables ont été signalés chez 27,9 % des patients et ont entraîné l'interruption du traitement chez 5,5 % d'entre eux.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés et généralement causés par les effets vasodilatateurs de la nifédipine étaient les suivants : maux de tête (7,2 %); étourdissements, sensation de tête légère et vertiges (6,7 %), nausées, vomissements et troubles gastro-intestinaux (6,7 %); bouffées vasomotrices et sensation de chaleur (5,8 %); œdème périphérique (3,7 %) et hypotension (2,0 %).

Une évaluation plus complète de l'innocuité (études en mode ouvert et contrôlées) a été effectuée dans le cadre de l'analyse précédente auprès de 3 074 patients, dont certains étaient gravement malades et recevaient plusieurs médicaments concomitants, comme des bêtabloquants, des nitrates, des antiarythmiques, des glucosides cardiotoniques, des diurétiques, des antiplaquettaires, etc. Les effets indésirables suivants, classés par système d'organes touchés, ont été signalés chez 3 074 de ces patients :

Appareil cardiovasculaire

Œdème périphérique, rétention hydrique et gonflement :	8,3 %
Bouffées vasomotrices, sensation de chaleur :	7,4 %
Hypotension :	3,5 %
Palpitations et élévation de la fréquence cardiaque :	2,6 %
Syncope :	0,4 %

On a signalé que la nifédipine avait, en de rares occasions, déclenché une crise d'angine de poitrine

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

Systeme nerveux central

Étourdissements, sensation de tête légère, vertiges :	11,9 %
Maux de tête :	7,8 %
Faiblesse générale :	6,3 %
Tremblements, nervosité et agitation :	1,9 %
Troubles du sommeil :	1,1 %
Trouble de la vision :	0,9 %
Dépression :	0,6 %

Appareil digestif

Nausées et vomissements :	6,4 %
Gêne abdominale et brûlures d'estomac :	2,0 %
Diarrhée :	0,9 %
Constipation :	0,6 %

Appareil locomoteur

Raideur articulaire, douleurs et crampes musculaires : 4,3 %

Appareil respiratoire

Essoufflement, dyspnée : 1,3 %

Congestion nasale : 0,5 %

Autres

Prurit, dermatite, urticaire et éruption cutanée : 1,9 %

Fièvre, sudation et frissons : 1,4 %

On a signalé deux cas d'hypersensibilité ayant entraîné une hépatite allergique qui a disparu à l'arrêt du traitement. Une récurrence s'est produite dans un cas, à la reprise du traitement.

Chez un petit nombre de patients, la nifédipine a entraîné une hyperplasie gingivale semblable à celle causée par la diphénylhydantoïne. Les lésions ont généralement régressé à l'arrêt du traitement par la nifédipine. Cependant, une gingivectomie a parfois été nécessaire.

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

Un cas de réaction anaphylactique a été signalé.

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.

Analyses de laboratoire

Dans de rares cas, des élévations légères à modérées mais passagères des enzymes telles que la phosphatase alcaline, la CPK, la LDH, l'AST et l'ALT ont été observées après un traitement par la nifédipine. 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. 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.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il existe plusieurs cas bien étayés de prise de doses excessives de nifédipine en comprimés à libération immédiate. 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. 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie de la nifédipine doit être adaptée à chaque patient en fonction de ses besoins individuels.

La posologie initiale de NIFÉDIPINE (nifédipine) est de une capsule de 10 mg, à avaler entière,

trois fois par jour. La gamme posologique habituellement efficace est de 10 à 20 mg, trois fois par jour. Certains patients, notamment ceux qui présentent un spasme avéré de l'artère coronaire, répondent seulement à des doses plus élevées, à une administration plus fréquente, ou à une combinaison de ces deux paramètres. Chez de tels patients, l'utilisation de doses de 20 à 30 mg, trois ou quatre fois par jour, peut s'avérer efficace. Il est possible d'utiliser une dose maximale quotidienne de 120 mg.

En règle générale, il convient de respecter un intervalle d'au moins trois jours avant d'augmenter les doses afin de permettre d'évaluer correctement la réponse du patient à une dose donnée. La phase d'ajustement de la dose peut être plus rapide chez les patients hospitalisés qui sont soumis à une surveillance étroite.

La nifédipine doit être administrée avec prudence chez les patients âgés et la posologie doit être adaptée soigneusement et graduellement en fonction de la tolérance et de la réponse des patients au médicament (voir PRÉCAUTIONS).

Les capsules de NIFEDIPINE à 5 mg facilitent l'ajustement de la posologie, chez les sujets âgés par exemple.

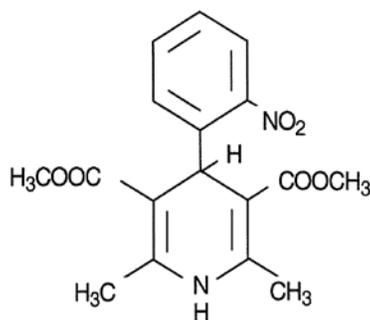
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : nifédipine

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

Formule structurale :



Formule moléculaire : C₁₇H₁₈N₂O₆

Poids moléculaire : 346,3

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

Stabilité et recommandations pour l'entreposage

Les capsules doivent être conservées entre 15° et 25 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

NIFEDIPINE (nifédipine) à 5 mg : Chaque capsule de couleur moutarde, opaque, en gélatine molle et portant l'inscription « 5 », contient 5 mg de nifédipine. Offert en flacons de 100 capsules.

NIFEDIPINE (nifédipine) à 10 mg : Chaque capsule de couleur moutarde, opaque, en gélatine molle et portant l'inscription « 10 », contient 10 mg de nifédipine. Offert en flacons de 100 capsules.

PHARMACOLOGIE

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} , 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 l'oreille isolée de lapin irriguée 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.

Effets cardiovasculaires

Lors d'une étude effectuée sur des cœurs isolés de cobaye, la nifédipine a fortement augmenté la perfusion coronaire, même à de faibles concentrations de l'ordre de 10^{-9} à 10^{-8} g/mL. On a également observé une diminution proportionnelle à la dose de la consommation d'oxygène, du débit systolique du ventricule gauche, et du débit maximal d'augmentation de la pression intraventriculaire gauche (dp/dt). Les effets de base observés sur des cœurs isolés sont donc une augmentation de la perfusion myocardique, un effet inotrope négatif, et une diminution consécutive de la consommation d'oxygène du muscle cardiaque.

Chez des chiens anesthésiés avec des opiacés (ce qui garde presque intacte la régulation de la circulation), la nifédipine, administrée par voie sublinguale à des doses allant de 10 à 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$), la contractilité du cœur, mesurée par le dp/dt ventriculaire gauche, et la pression télédiastolique ont été réduites ou n'ont pas été modifiées, tandis qu'aux doses élevées (100 à 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$), une hausse du dp/dt tributaire de l'augmentation de la fréquence cardiaque a été notée. Donc, les faibles doses de nifédipine peuvent exercer un effet inotrope négatif, mais les doses élevées produisent une plus grande vasodilatation périphérique, et l'effet inotrope négatif direct est modifié par la réaction inotrope positive et la tachycardie réflexes transmises par les barorécepteurs. Au cours des expériences hémodynamiques ultérieures menées chez des chiens conscients qui portaient des sondes implantées pour jauger le

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

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 A-V liée à la dose ne s'est produite qu'après l'injection de fortes doses (jusqu'à 30 µg) de nifédipine dans l'artère septale postérieure.

L'accroissement du débit sanguin dans l'artère septale postérieure n'a nécessité que 1/10 de la dose requise pour modifier la conduction A-V.

Ces propriétés électrophysiologiques de la nifédipine expliquent en partie le manque d'activité

antiarythmique du médicament.

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité aiguë

<u>Espèces animales</u>	<u>Sexe</u>	<u>Éventail des doses</u> (mg/kg) Voie orale	<u>DL₅₀ mg/kg</u>
Souris albinos	F	623 – 1604	1 000
Souris albinos	M	739 – 1 354	1 000
Souris albinos	Deux sexes	831 – 1 204	1 000
Rats albinos	F	3 726 – 4 962	4 300
Rats albinos	M	5 294 – 7 261	6 200
Rats albinos	Deux sexes	4 576 – 5 463	5 000

La DL₅₀ de la nifédipine administrée par voie orale a été calculée comme étant égale à 1 000 mg/kg chez des souris albinos, quel que soit le sexe; et à 6 200 mg/kg et 4 300 mg/kg chez des rats mâles et femelles, respectivement.

Chez les souris, la plupart des décès se sont produits dans les 24 heures suivant l'administration de la dose, alors que chez les rats, ils sont survenus entre les jours 2 et 9 après l'ingestion de la dose. Les principaux signes de toxicité chez la souris comprenaient un ptosis, une piloérection, une courbure du dos, une dyspnée, une distension abdominale, des tremblements et une réduction de l'activité motrice. Chez les rats, les principaux signes de toxicité ont inclus une coloration foncée du foie, de la rate et/ou de la région GI, une coloration rouge des poumons, des glandes surrénales, du thymus et/ou des intestins, une distension de la région GI et une ascite chez certains animaux. Dans les deux espèces, les animaux, qui sont sacrifiés de façon systématique à la fin des études, n'ont révélé aucune anomalie particulière à l'autopsie.

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.

Toxicité chronique et pouvoir carcinogène

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

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

À la fin de l'étude, tous les rats ont subi des examens histopathologiques portant sur l'oncogénèse. Même si l'incidence des tumeurs n'était pas inhabituelle chez les animaux qui avaient reçu les plus

fortes doses, ce groupe a été considéré comme impropre à la comparaison avec les autres groupes en raison de son taux de mortalité élevé. On n'a pas relevé de différence significative entre les animaux témoins et les deux groupes de traitement restants en ce qui concerne la fréquence, la nature et la localisation des tumeurs.

Mutagenèse

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

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

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

Toxicologie de la reproduction

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Antman E, Muller J, Goldberg S, *et al.* Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. *N Eng J Med* 1980; 302: 1269-1273.
2. Ebner F, Dunschede HB. Haemodynamics, therapeutic mechanism of action and clinical findings of Adalat use based on worldwide clinical trials. In: Jatene AD, Lichtlen PR, eds. New therapy of ischemic heart disease. Third Int Adalat Symp. *Amsterdam Excerpta Medica*, 1976; 283-300.
3. Fleckenstein A. On the basic pharmacological mechanism of nifedipine and its relation to therapeutic efficacy. In: Jatene AD, Lichtlen PR, eds. New therapy of ischemic heart disease. Third Int Adalat Symp. *Amsterdam Excerpta Medica* 1976; 1-13.
4. Goldberg S, Reichek N, Wilson J, *et al.* Nifedipine in the treatment of Prinzmetal's (variant) angina. *Am J Cardiol* 1979; 44: 804-810.
5. Gunther S, Green L, Muller JE, *et al.* Inappropriate coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease: a role for nifedipine? *Am J Cardiol* 1979; 44: 793-797.
6. Heupler FA Jr., Proudfit WL. Nifedipine therapy for refractory coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 1979; 44: 798-803.
7. Kenmure ACF, Scruton JH. A double-blind controlled trial of the anti-anginal efficacy of nifedipine compared with propranolol. *Br J Clin Pract* 1979; 33: 49-51
8. Maseri AM, L'Abbate A, Chierchia S, *et al.* Significance of spasm in the pathogenesis of ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1979; 44: 788-792.
9. Moskowitz RM, Piccini PA, Nacarelli GV, Zelis R. Nifedipine therapy for stable angina pectoris: preliminary results of effects on angina frequency and treadmill exercise response. *Am J Cardiol* 1979; 44: 811-816.
10. Mueller HS, Chahine RA. Interim report of multicenter double-blind placebo-controlled studies of nifedipine in chronic stable angina. 1981; 71: 645-657.
11. Rowland E, Evans T, Krikler D. Effect of nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil. Intracardiac electrophysiological study. *Br Heart J* 1979; 42: 124-127.
12. Sherman LG, Liang C-S. Nifedipine in chronic stable angina: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Am J Cardiol* 1983; 51: 706-711.
13. Stone PH, Muller JE, Turi ZG, *et al.* Efficacy of nifedipine therapy in patients with refractory angina pectoris: significance of the presence of coronary spasm. *Am Heart J* 1983; 106: 644-

652.

14. Terry RW. Nifedipine therapy in angina pectoris: evaluation of safety and side effects. *Am Heart J* 1982; 104: 681-689.
15. Adalat Summary Basis of Approval, FDA.