

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

PrNIFEDIPINE

Capsules de nifédipine

Capsules à 5 mg et à 10 mg, voie orale

USP

Antiangineux

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr/

Date d'approbation initiale :
16 juin 2010

Date de révision :
1 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271662

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune	S. O.
--------	-------

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	13

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
9.1 Interactions médicamenteuses graves	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.4 Interactions médicament-médicament	15
9.5 Interactions médicament-aliment	23
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	23
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	23
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1 Mode d'action.....	23
10.2 Pharmacodynamie.....	24
10.3 Pharmacocinétique.....	24
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	26
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
14 ESSAIS CLINIQUES	27
14.2 Résultats de l'étude	27
14.3 Études de biodisponibilité comparatives	27
15 MICROBIOLOGIE	28
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NIFEDIPINE (capsules de nifédipine) est indiqué pour :

- La prise en charge de l'angine de poitrine provoquée par des spasmes de l'artère coronaire.
- Le traitement de l'angine chronique stable (angine d'effort) sans manifestation d'angiospasme 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit chez les personnes âgées entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

NIFEDIPINE est contre-indiqué chez les personnes suivantes :

- Patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Patients qui présentent une hypersensibilité connue à d'autres inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines, en raison du risque théorique de réactivité croisée.
- Femmes enceintes ou qui prévoient le devenir, de même que chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement).

- Femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ET PRÉCAUTIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#));
- Patients qui prennent de la rifampicine en concomitance, car celle-ci peut, en raison de l'induction enzymatique, produire une insuffisance des concentrations plasmatiques de nifédipine.
- Patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Patients ayant subi un infarctus du myocarde](#)).
- Patients ayant subi un choc cardiovasculaire.
- Patients qui présentent une hypotension grave.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie initiale de NIFEDIPINE 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.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans la population pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Personnes âgées

NIFEDIPINE doit être administré 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 [7.1.4 Personnes âgées](#).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une surveillance étroite doit être effectuée et une réduction de la dose peut être nécessaire.

Les capsules de NIFEDIPINE à 5 mg facilitent l'ajustement posologique, chez les patients âgés et ceux présentant une insuffisance hépatique par exemple.

4.4 Administration

Les capsules de NIFEDIPINE doivent être avalées entières.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, lui demander de la prendre dès qu'il s'en rend compte. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel. Ne pas prendre deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Il existe plusieurs cas bien étayés de prise de doses excessives de nifédipine 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 avec 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 ou des bradyarythmies ont été observées dans certains cas de surdosage par la nifédipine. Dans ces cas, il faut 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	Capsules nifédipine à 5 mg, 10 mg	Alcool benzylique, dioxyde de titane, encre blanche, gélatine, glycérine, jaune FD&C n° 6, huile de citron, mannitol, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et solution de sorbitol-sorbitan.

NIFEDIPINE (nifédipine) 5 mg : chaque capsule de gélatine molle, ovale, opaque, couleur moutarde, portant l'inscription "5" à l'encre blanche et remplie de liquide jaune clair, contient 5 mg de nifédipine. Disponible en flacons de 100.

NIFEDIPINE (nifédipine) 10 mg : chaque capsule de gélatine molle, opaque, couleur moutarde, oblongue, portant l'inscription "10" et remplie de liquide jaune clair, contient 10 mg de nifédipine. Disponible en flacons de 100.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4

L'utilisation de la nifédipine avec des médicaments qui entraînent une forte inhibition de l'isoenzyme CYP3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut provoquer une augmentation de la concentration plasmatique de la nifédipine et des événements indésirables graves (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Il faut éviter d'administrer ces médicaments en concomitance.

Au cours d'une étude observationnelle, on a signalé un risque accru d'hospitalisation pour des lésions rénales aiguës chez les patients âgés (> 65 ans) lorsque la nifédipine a été administrée avec la clarithromycine comparativement à son emploi avec l'azithromycine (rapport de cotes pour la nifédipine : 5,33 [IC à 95 % : 3,39 à 8,38]).

Cardiovasculaire

NIFEDIPINE doit être utilisé avec prudence dans les cas suivants :

Hypotension excessive

Comme NIFEDIPINE abaisse la résistance vasculaire périphérique et la tension artérielle, NIFEDIPINE doit être administré avec prudence aux patients qui risquent de présenter une hypotension et 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 [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles cardiaques](#)). 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 [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 bêtabloquant et ayant subi un pontage aortocoronarien 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 (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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. NIFEDIPINE 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 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 NIFEDIPINE avec prudence à ces patients.

Œdème périphérique

Un œdème périphérique léger 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 [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Troubles cardiaques](#)). Cet œdème touche principalement les membres inférieurs et répond généralement 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.

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 ou d'utiliser des machines, surtout au début du traitement, au moment de la modification du traitement médicamenteux ou si le patient consomme de l'alcool. Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Endocrinien/métabolisme

Patients diabétiques

L'administration de NIFEDIPINE à des patients diabétiques peut nécessiter une adaptation de la maîtrise de leur glycémique.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Patients présentant une insuffisance hépatique

NIFEDIPINE doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)). Il peut être nécessaire de réduire la dose. Une surveillance étroite de la réponse et de l'effet métabolique s'impose.

Surveillance et tests de laboratoire

Hypotension/fréquence cardiaque

Comme NIFEDIPINE 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, Cardiovasculaire](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité chez l'homme

Dans certains cas de fécondation in vitro, la nifédipine a été associée à des transformations biochimiques réversibles des spermatozoïdes. Des études in vitro ont montré que la nifédipine peut inhiber l'expression des récepteurs du mannose, ce qui empêche la fixation des spermatozoïdes à la zone 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.

Femmes aptes à procréer/contraception

NIFEDIPINE peut causer des lésions embryofœtales lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par NIFEDIPINE (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

NIFEDIPINE est contre-indiqué pendant la grossesse. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation ont été signalés chez les animaux. Une hausse du nombre de mortalités intra-utérines et de résorptions fœtales est survenue après l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine à des souris, des rates et des lapines gravides. Il s'est produit des malformations fœtales à la suite de l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine à des souris gravides et de 100 mg/kg à des rates gravides (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : NIFEDIPINE doit être administré avec prudence aux personnes âgées, surtout celles qui ont des antécédents d'hypotension ou d'insuffisance vasculaire cérébrale (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

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.

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 :

Troubles cardiaques

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) :

Œdème périphérique : 8,3 %

Palpitations et élévation de la fréquence cardiaque : 2,6 %

Peu fréquents ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) :

Syncope : 0,4 %

On a signalé que la nifédipine avait, en de rares occasions ($\geq 0,01\%$ et $\leq 1\%$), 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 la conduction.

Troubles de l'œil

Peu fréquents ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) :

Vision trouble : 0,9 %

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) :

Nausées et vomissements : 6,4 %

Gêne abdominale ou brûlures d'estomac : 2,0 %

Peu fréquents ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) :

Diarrhée : 0,9 %

Constipation : 0,6 %

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) :

Gonflement : 8,3 %

Sensation de chaleur : 7,4 %

Faiblesse générale : 6,3 %

Agitation : 1,9 %

Fièvre, hyperhidrose et frissons : 1,4 %

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) :

Rétention liquidienne : 8,3 %

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) :

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

Troubles du système nerveux

Très fréquents ($\geq 10\%$)

Étourdissements, sensation de « tête légère », vertiges : 11,9 %

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) :

Maux de tête : 7,8 %

Tremblements, nervosité : 1,9 %

Troubles du sommeil : 1,1 %

Troubles mentaux

Peu fréquents ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) :

Dépression : 0,6 %

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) :

Essoufflement, dyspnée : 1,3 %

Peu fréquents ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) :

Congestion nasale : 0,5 %

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) :

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

Troubles vasculaires :

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) :

Bouffées vasomotrices : 7,4 %

Hypotension : 3,5 %

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

Tests de laboratoire

Dans de rares cas, des élévations légères à modérées mais passagères des enzymes telles que la phosphatase alcaline, la créatine phosphokinase (CPK), la lactate déshydrogénase (LDH), la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (AST) et la transaminase glutamate pyruvate transaminase (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'urée

sanguine (USA) et de la créatinine sérique ont été signalées chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique traités par la nifédipine.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les événements indésirables suivants ont été signalés avec la nifédipine en de rares occasions ($\geq 0,01\%$ et $\leq 1\%$).

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.

Une hyperplasie gingivale semblable à celle causée par la diphénylhydantoïne a été signalée 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.

On a signalé des cas isolés d'angioœdème, qui peut être accompagné de difficultés respiratoires. Des cas d'anaphylaxie ont rarement été signalés.

Les études de pharmacovigilance ont mis en évidence de rares cas d'érythrodermie et de syndrome de Stevens-Johnson. Des cas d'irritation gastro-intestinale et de saignements gastro-intestinaux ont également été signalés, bien qu'on n'ait pu établir de lien causal dans ces cas.

Les événements 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 toxique, obstruction intestinale et bézoards.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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, principalement 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 ou hépatique, pour que les taux sanguins thérapeutiques demeurent optimaux.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été recensés comme étant contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre		Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Substrats du CYP3A4	Substrats du CYP3A4 (p. ex. cisapride, tacrolimus, benzodiazépines, imipramine, propafénone, terfénaire, warfarine, flécaïnide)	S.O.	Lorsqu'ils sont administrés avec la nifédipine, les substrats enzymatiques du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peuvent agir comme des inhibiteurs du CYP3A4 et entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine.	Une modification de la dose et une surveillance pourraient être nécessaires.
	Cisapride	EC	L'administration simultanée de cisapride et de la nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine.	Lors de l'administration concomitante des deux médicaments, il faut surveiller la tension artérielle et, au besoin, envisager une réduction de la dose de nifédipine.
	Tacrolimus	É	On a montré que le tacrolimus était métabolisé par le système du cytochrome P450 3A4. Les données indiquent que dans certains cas, la dose de tacrolimus peut être réduite lorsque le médicament est administré avec la nifédipine.	Lors de l'administration concomitante des deux médicaments, il faut surveiller les concentrations plasmatiques de tacrolimus et, au besoin, envisager une réduction de la dose de tacrolimus.

Nom propre		Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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 hypotenseur 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. Les médicaments de cette classe sont des inhibiteurs connus du système du cytochrome P450 3A4.	Lorsqu'ils sont administrés par voie orale en association avec la nifédipine, une augmentation importante de la biodisponibilité systémique de la nifédipine en raison d'une diminution du métabolisme de premier passage ne peut être exclue.
Inhibiteurs du CYP3A4	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.

Nom propre		Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
	Diltiazem	EC	Le diltiazem diminue la clairance 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 classe des macrolides. Certains de ces antibiotiques sont des inhibiteurs connus du métabolisme d'autres médicaments médié par le cytochrome P450 3A4.	On ne peut exclure la possibilité que l'administration concomitante des deux médicaments augmente les concentrations plasmatiques de nifédipine.
	Clarithromycine	T	On n'a pas encore mené d'étude clinique sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et la clarithromycine. Chez les patients âgés (> 65 ans), il semble que l'administration concomitante de la nifédipine et de clarithromycine ait été associée à une fréquence accrue de lésions rénales aiguës ayant nécessité une hospitalisation et ayant pu être causées par une augmentation des réactions hypotensives.	On doit éviter l'administration concomitante.
	Fluoxétine	T	On n'a pas encore mené d'étude clinique sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et la fluoxétine. On a montré qu'in vitro, la fluoxétine inhibait le métabolisme de la nifédipine médié par le cytochrome P450 3A4.	On ne peut donc exclure la possibilité que l'administration concomitante des deux médicaments augmente les concentrations plasmatiques de nifédipine.

Nom propre		Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
	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 P450 3A4. On a aussi montré qu'in vitro, les médicaments de cette classe inhibaient le métabolisme de la nifédipine médié par le cytochrome P450 3A4.	On ne peut exclure la possibilité que l'administration concomitante de nifédipine et d'inhibiteurs de la protéase du VIH produise une augmentation considérable des concentrations plasmatiques de nifédipine en raison de la réduction du métabolisme de premier passage et d'une réduction de l'élimination.
	Néfazodone	T	On n'a pas encore mené d'étude clinique sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et la néfazodone. La néfazodone est un inhibiteur connu du métabolisme d'autres médicaments médié par le cytochrome P450 3A4.	On ne peut donc exclure la possibilité que l'administration concomitante des deux médicaments augmente les concentrations plasmatiques de nifédipine.

Nom propre		Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
	Quinidine	EC	L'ajout de la 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/ dalfopristine	EC	L'administration concomitante de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine.	Lors de l'administration concomitante des deux médicaments, il faut surveiller la tension artérielle et, au besoin, envisager une réduction la dose de nifédipine.

Nom propre		Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
	Acide valproïque	T	On n'a pas mené d'études structurées pour déterminer s'il y avait des interactions entre la nifédipine et l'acide valproïque. Comme on a montré que l'acide valproïque augmentait, en raison de l'inhibition enzymatique, les concentrations plasmatiques de nimodipine, inhibiteur calcique dont la structure est semblable à celle de la nifédipine, on ne peut exclure la possibilité d'augmentation des concentrations plasmatiques, et donc de l'efficacité, de la nifédipine.	Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par les deux médicaments, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées.
Inducteurs du CYP3A4	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 la clairance 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.

Nom propre		Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
	Phénytoïne	EC	La phénytoïne est un inducteur du système du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante de nifédipine et de phénytoïne réduit la biodisponibilité, et donc l'efficacité, de la nifédipine.	Lorsque les deux médicaments sont administrés en concomitance, 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 les deux médicaments, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées.

Nom propre		Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
	Rifampicine	EC	La rifampicine est un puissant inducteur du système du cytochrome P450 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 prothrombine 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 incertain.	Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par les deux médicaments, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées.
	Bêtabloquants	EC	L'administration concomitante de nifédipine et de bêtabloquants est généralement bien tolérée, mais il a parfois été signalé dans les rapports publiés 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 bêtabloquant et la nifédipine (voir 1 INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).
	Digoxine	EC	L'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine et, par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine.	Il convient de surveiller les concentrations de digoxine au moment de l'instauration, 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.

Nom propre		Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
	Nitrates à action prolongée	T	L'administration concomitante de nifédipine et d'un nitrate 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/EC	L'administration concomitante de nifédipine peut entraîner des modifications des concentrations de théophylline.	L'administration concomitante des deux médicaments n'a eu aucun effet sur la réponse clinique à l'un ou l'autre des 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 : 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 [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Jus de pamplemousse](#)). Les patients doivent donc éviter de boire du jus de pamplemousse avant ou pendant un traitement par la nifédipine.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A4 et on a montré qu'il réduisait les concentrations plasmatiques de nifédipine. Par conséquent, il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de nifédipine.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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 susmentionnés. 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.

10.2 Pharmacodynamie

La nifédipine dilate les principales artères et artéioles 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 vasospastique.

Par son action vasodilatatrice sur les artéioles 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 vasodilatrices 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 auriculoventriculaire ni le temps de récupération sinusale, ni à ralentir le rythme sinusal.

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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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.

Distribution

La liaison protéique de la nifédipine circulante excède les 90 %.

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.

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.

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 heure à 1,2 heure. Voir [9.5 Interactions médicament-aliment, Interaction avec le jus de pamplemousse](#).

Élimination

La forme acide est principalement excrétée dans l'urine. Le reste est excrété dans les selles sous forme métabolisée, probablement en raison de l'excrétion biliaire.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Insuffisance hépatique** : Étant donné que la biotransformation hépatique est la principale voie d'élimination de la nifédipine, il se peut que la pharmacocinétique soit modifiée en présence d'une affection hépatique chronique. Les études pharmacocinétiques menées chez les sujets atteints d'une cirrhose hépatique ont mis en évidence une modification cliniquement significative de la cinétique de la nifédipine (prolongation de la demi-vie d'élimination et baisse de la clairance totale). La liaison protéinique de la nifédipine dans le sérum est élevée (de 92 à 98 %). Une insuffisance hépatique peut grandement diminuer la liaison protéinique. Chez ces patients, il existe un risque considérable d'accumulation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- **Insuffisance rénale**

Le degré d'insuffisance rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de la nifédipine de façon importante. La pharmacocinétique de la nifédipine ne subit pas de modification importante chez les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les capsules doivent être conservées entre 15 et 25 °C. Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière.

NIFEDIPIEN ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

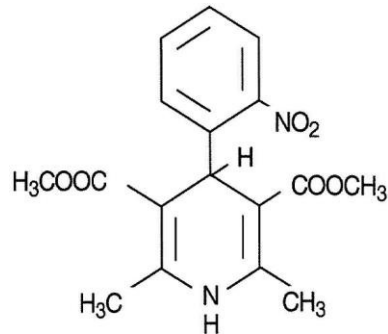
Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Nifédipine
Nom chimique :	ester diméthylique de l'acide 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-3,5-pyridine-dicarboxylique
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆ S et 346,3 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

La nifédipine est un ester diméthylique 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 oxydoréducteur intramoléculaire.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Résultats de l'étude

Voir [14.3 Études de biodisponibilité comparatives](#)

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative à deux traitements, à répartition aléatoire et à dose unique portant sur les capsules APO-NIFEDIPINE à 10 mg (Apotex Inc.) et les capsules ADALAT à 10 mg (Miles Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 24 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 3 – Résumé des données de biodisponibilité comparative

Nifédipine (2 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Produit à l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng*h/mL)	264,0 282,2 (39,0)	280,6 296,1 (34,9)	94,2	85,7 à 103,7
ASC _I (ng*h/mL)	279,0 296,6 (37,1)	295,4 311,9 (34,5)	94,4	86,3 à 103,4
C _{MAX} (ng/mL)	179,3 192,7 (38,0)	180,9 199,6 (42,1)	99,1	89,5 à 109,9
T _{MAX} ³ (h)	0,58 (0,42 à 1,00)	0,50 (0,42 à 1,50)		
T _½ ⁴ (h)	3,10 (50,88)	2,96 (43,92)		

¹ Apo-Nifedipine en capsules à 10 mg (Apotex Inc.)

² Adalat en gélules à 10 mg (Miles Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétiques (% de CV) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études de toxicité aiguë

Tableau 4 – Valeur de la DL₅₀ de la nifédipine

<u>Espèce animale</u>	<u>Sexe</u>	<u>Éventail des doses</u> (mg/kg) Voie orale	<u>DL₅₀</u> (mg/kg)
Souris albinos	F	623 à 1 604	1 000
Souris albinos	M	739 à 1 354	1 000
Souris albinos	Deux sexes	831 à 1 204	1 000
Rats albinos	F	3 726 à 4 962	4 300

¹ Identité du produit à l'étude.

² Identité du produit de référence, y compris le fabricant et l'origine (pays d'achat).

<u>Espèce animale</u>	<u>Sexe</u>	<u>Éventail des doses</u> <u>(mg/kg)</u> Voie orale	<u>DL₅₀</u> <u>(mg/kg)</u>
Rats albinos	M	5 294 à 7 261	6 200
Rats albinos	Deux sexes	4 576 à 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 ou de la région GI, une coloration rouge des poumons, des glandes surrénales, du thymus 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.

Études de 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/j. 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.

Génotoxicité

Études sur la mutagénicité

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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 5 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 3 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 11 fœtus, 10 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr NIFEDIPINE

Capsules de nifédipine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NIFEDIPINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NIFEDIPINE**.

Pour quoi NIFEDIPINE est-il utilisé?

NIFEDIPINE est utilisé chez les adultes pour soulager la douleur thoracique (angine de poitrine) :

- causée par un resserrement temporaire (spasme) des muscles de la paroi de l'artère qui envoie le sang vers le cœur (artère coronaire);
- causée le plus souvent par l'activité physique ou le stress émotionnel (angine de poitrine stable chronique). Il peut être administré en association avec d'autres médicaments contre la douleur thoracique, lorsque ces médicaments ne procurent pas suffisamment de bienfaits seuls. Normalement, NIFEDIPINE est utilisé chez les patients qui ont essayé des bêtabloquants ou des nitrates contre la douleur thoracique, mais qui se sont révélés inefficaces ou ont été associés à des effets secondaires inacceptables.

Comment NIFEDIPINE agit-il?

NIFEDIPINE appartient à un groupe de médicaments appelés « bloqueurs calciques » ou « antagonistes du calcium ». Il agit en relâchant et en dilatant les artères qui alimentent le cœur. Cela permet de transporter un plus grand volume de sang et d'oxygène vers le cœur et réduit la tension exercée sur celui-ci. Vos crises d'angine de poitrine (douleur thoracique) seront moins graves et moins fréquentes s'il y a moins de tension sur le cœur.

Quels sont les ingrédients dans NIFEDIPINE?

Ingrédients médicinaux : Nifédipine.

Ingrédients non médicinaux : Alcool benzylique, dioxyde de titane, encre blanche, gélatine, glycérine, jaune FD&C no 6, huile de citron, mannitol, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et solution de sorbitol-sorbitan.

NIFEDIPINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules : 5 mg et 10 mg

Ne prenez pas NIFEDIPINE si :

- vous êtes allergique à la nifédipine ou à tout autre ingrédient de NIFEDIPINE;

- vous êtes allergique à des médicaments semblables à NIFEDIPINE (c.-à-d. les inhibiteurs calciques de la dihydropyridine) comme l'amlodipine, la clividipine, la félodipine, l'isradipine et la nimodiopine;
- vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou vous prévoyez de le devenir;
- vous êtes une femme apte à procréer et vous n'utilisez pas une méthode de contraception adéquate;
- vous allaitez ou vous prévoyez d'allaiter;
- vous prenez de la rifampicine (utilisée pour traiter les infections bactériennes, y compris la tuberculose);
- vous avez récemment subi une crise cardiaque;
- vous êtes en état de choc cardiovasculaire (votre cœur ne peut soudainement plus pomper suffisamment de sang et d'oxygène vers le cerveau et les autres organes vitaux);
- vous avez une tension artérielle très basse.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NIFEDIPINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents ou avez tendance à avoir une tension artérielle basse;
- vous avez une tension artérielle élevée;
- vous avez subi ou allez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale;
- vous êtes atteint d'une coronaropathie obstructive (rétrécissement graduel ou fermeture des artères qui approvisionnent le cœur en sang en raison d'une accumulation de plaque);
- vous souffrez d'angine de poitrine instable (douleur thoracique soudaine qui survient au repos et s'aggrave progressivement);
- vous avez récemment arrêté de prendre des bêtabloquants (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et d'autres problèmes circulatoires). Vous pouvez présenter des symptômes liés à l'abandon du traitement, y compris une augmentation de la douleur thoracique. L'instauration d'un traitement par NIFEDIPINE peut ne pas prévenir ces symptômes d'abandon et peut même les aggraver;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque grave telle qu'une insuffisance cardiaque ou une sténose aortique (rétrécissement d'une valve du cœur);
- vous avez des antécédents de mauvaise circulation sanguine dans le cerveau;
- vous souffrez de diabète;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous êtes un homme et prévoyez ou essayez actuellement de procréer par fécondation in vitro.

Autres mises en garde à connaître :

NIFEDIPINE peut causer de graves effets secondaires, notamment les suivants :

- **Hypotension** (tension artérielle basse) : Ces effets se manifestent après la première dose et lorsque la dose est augmentée. La prise de bêtabloquants peut également augmenter les risques. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes excessifs d’hypotension artérielle, y compris des évanouissements. Il pourra ajuster votre dose ou arrêter complètement votre traitement par NIFEDIPINE.
- **Angine de poitrine** (douleur thoracique) et **infarctus du myocarde** (crise cardiaque) : Dans de rares cas, NIFEDIPINE peut causer une douleur thoracique nouvelle ou pire après l’administration de la première dose ou après l’augmentation de la dose. Une crise cardiaque peut également survenir. Le risque est plus élevé si vous êtes atteint d’une maladie cardiaque grave. Si vous ressentez des douleurs thoraciques, cessez de prendre NIFEDIPINE et obtenez de l’aide médicale **immédiatement**.
- **Œdème périphérique** (gonflement des extrémités causé par la rétention d’eau) : Cela se produit principalement dans les jambes et les pieds. Si vous ressentez un gonflement dans vos extrémités (y compris les bras et les mains), informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé. Ils peuvent vous prescrire un diurétique (une “ pilule d’eau”) pour traiter cette condition.

Consultez le tableau ci-dessous [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d’autres effets secondaires graves.

Diabète : Si vous êtes atteint de diabète, NIFEDIPINE peut nuire à la maîtrise de votre glycémie. Surveillez de près votre glycémie pendant que vous prenez NIFEDIPINE. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez que vous avez de la difficulté à maîtriser votre glycémie pendant votre traitement. Il pourra ajuster votre dose de NIFEDIPINE.

Fertilité (homme) : NIFEDIPINE peut avoir un effet sur la possibilité de procréer. Consultez votre professionnel de la santé si cela est important pour vous.

Contraception (femme) : NIFEDIPINE peut nuire à l’enfant à naître. Si vous êtes une femme apte à procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par NIFEDIPINE. Demandez à votre professionnel de santé quelle méthode de contraception vous convient le mieux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : NIFEDIPINE peut diminuer votre tension artérielle et entraîner une sensation de « tête légère », des étourdissements et des évanouissements. Ces effets peuvent survenir plus souvent après la première dose, lorsqu’on augmente la dose ou lorsque vous consommez de l’alcool. Avant de conduire ou d’effectuer des tâches qui exigent une attention particulière, attendez de voir comment vous réagissez à NIFEDIPINE.

Examens de santé et analyses : Pendant votre traitement par NIFEDIPINE, vous devrez consulter régulièrement votre professionnel de la santé pour surveiller votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque. Si vous avez des problèmes de foie, il pourra également effectuer des analyses sanguines pour surveiller l'état de santé de votre foie pendant le traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas NIFEDIPINE si :

- vous prenez de la rifampicine (utilisée pour traiter des infections bactériennes, notamment la tuberculose) car cela peut réduire l'effet de la nifedipine.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NIFEDIPINE :

- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les douleurs thoraciques, y compris les autres inhibiteurs calciques (p. ex. le diltiazem) et les bêtabloquants (p. ex. aténolol, métoprolol, labétalol, propranolol);
- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par « azole » (p. ex. kétoconazole, itraconazole, fluconazole);
- benzodiazépines, utilisés pour traiter l'anxiété et l'insomnie;
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères de l'estomac et des intestins (p. ex. cimétidine, ranitidine);
- les médicaments utilisés pour affaiblir le système immunitaire (p. ex. cyclosporine, tacrolimus);
- la digoxine, utilisée pour traiter divers problèmes cardiaques;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex. clarithromycine, érythromycine, quinupristine/dalfopristine). La prise de clarithromycine avec NIFEDIPINE peut augmenter le risque de problèmes rénaux chez les personnes âgées;
- les médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque irrégulier (p. ex. flécaïnide, propafénone, quinidine);
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex. imipramine, fluoxétine, néfazodone);
- les médicaments utilisés pour maîtriser les crises convulsives (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, acide valproïque, carbamazépine).
- les médicaments utilisés pour traiter le VIH/sida (p. ex. ritonavir, amprénavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir);
- la terféfadine, utilisée dans le traitement des allergies;
- la théophylline, utilisée pour traiter l'asthme et d'autres problèmes pulmonaires.
- la warfarine, utilisée pour prévenir les caillots de sang;

- les opiacés, utilisés pour soulager la douleur (p. ex. fentanyl);
- le millepertuis, un remède à base de plantes;
- le pamplemousse ou le jus de pamplemousse. Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par NIFEDIPINE;
- l'alcool.

Comment prendre NIFEDIPINE :

- Prenez NIFEDIPINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Avalez les capsules entières.

Dose habituelle :

La dose initiale est d'une gélule de 10 mg, trois fois par jour.

La dose habituelle est de 10 à 20 mg, trois fois par jour. Il se peut que votre professionnel de la santé doive modifier votre dose en fonction de la manière dont vous répondez au traitement par NIFEDIPINE.

La dose quotidienne maximale est de 120 mg.

Surdosage :

Les signes d'une surdose par NIFEDIPINE peuvent comprendre :

- une hypotension artérielle pouvant entraîner un état de choc (respiration rapide, pâleur de la peau, peau froide et moite). Elle peut s'accompagner d'une accumulation de liquides dans les poumons (difficulté à respirer, surtout en position allongée);
- une hyperglycémie (soif accrue, bouche sèche, envie fréquente d'uriner);
- une accumulation d'acide dans le corps (confusion, accélération du rythme cardiaque, sensation de malaise, maux de tête, respiration longue et profonde);
- de faibles taux d'oxygène dans les tissus de l'organisme (essoufflement, maux de tête, confusion ou agitation);
- rythme cardiaque lent ou rapide;
- diminution de l'état de conscience ou coma.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NIFEDIPINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu. NE prenez PAS une double dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NIFEDIPINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NIFEDIPINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires associés à NIFEDIPINE comprennent :

- vision trouble;
- douleur oculaire;
- augmentation du volume des seins chez les hommes;
- étourdissements, sensation de « tête légère », faiblesse ou nervosité;
- congestion nasale, fièvre, transpiration et frissons;
- bouffées vasomotrices (rougeur de la peau) ou sensation de chaleur inhabituelle;
- maux de tête;
- raideur articulaire, douleurs ou crampes musculaires;
- sensation réduite dans une partie du corps;
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, irritation cutanée, sensibilité au soleil;
- tremblements;
- problèmes de sommeil;
- augmentation du volume des gencives.

NIFEDIPINE peut causer des résultats anormaux aux tests de laboratoire. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Dyspnée (essoufflement)		✓	
Crampes abdominales		✓	
Nausées ou vomissements		✓	
Brûlures d'estomac		✓	
Hypotension (hypotension artérielle) : étourdissements, évanouissements, sensation de « tête légère », vision brouillée, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lorsque vous			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>prenez la position couchée ou assise à la position debout)</p> <p>Œdème périphérique (enflure aux extrémités causée par une rétention de liquide) : enflure ou gonflement des mains, des chevilles, des pieds ou des jambes, sensation de lourdeur, de douleur ou de raideur</p>	✓		
PEU FRÉQUENT			
<p>Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou le fait de trop dormir, changements d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, sentiment de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou de suicide.</p>		✓	
Diarrhée		✓	
Constipation		✓	
Syncope (évanouissement)			✓
RARE			
<p>Crise d'angine de poitrine (pas assez d'oxygène dans le muscle cardiaque) : douleur ou pression dans la poitrine, inconfort dans l'épaule, les bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents</p>			✓
<p>Saignements gastro-intestinaux et irritation: sang dans les vomissements, selles noires goudronneuses, sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum,</p>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
pouls rapide, pression artérielle basse, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements.			
Trouble hépatique (y compris l'hépatite et la cholestase) : jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), urine foncée, selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
TRÈS RARE			
Réaction allergique/angioedème : difficulté à respirer ou à avaler, éruption cutanée ou urticaire (rougeur, démangeaisons intenses et sensation de brûlure), enflure du visage, de la gorge, de la langue, des lèvres, des yeux, mains, pieds, chevilles ou jambes			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention de liquide, perte d'appétit, nausées, battements de cœur rapides ou irréguliers, réduction de la capacité à faire de l'exercice		✓	
Battements cardiaques irréguliers ou rapides			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de « tête légère », peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier			
Œdème pulmonaire (excès de liquide dans les poumons) : difficulté respiratoire qui s'aggrave avec l'activité ou en position couchée, essoufflement extrême, respiration sifflante ou halètement, peau moite et froide, rythme cardiaque irrégulier, toux qui produit des expectorations mousseuses, lèvres bleutées			✓
Nécrolyse épidermique toxique ou NET (réaction cutanée grave) : rougeur, ampoules ou desquamation de grandes zones de la peau, particulièrement au niveau de la bouche et des yeux			✓
Occlusion intestinale (blocage qui arrête ou altère le passage du contenu des intestins): crampes douloureuses dans le ventre pouvant survenir soudainement, ballonnements, perte d'appétit, douleur intermittente devenant persistante, nausées et vomissements, constipation ou diarrhée			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations 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 :

Conserver entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet de NIFEDIPINE :

- 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 (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été rédigé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 1 décembre 2023