

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr'APO-NIFED PA

Comprimés de nifédipine à libération prolongée

10 mg et 20 mg

Antihypertenseur

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Numéro de contrôle : 215046

DATE DE RÉVISION :
30 octobre 2018

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 19 |
| SURDOSAGE..... | 21 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 21 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 24 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 24 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 26 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 26 |
| ESSAIS CLINIQUES | 26 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 27 |
| TOXICOLOGIE..... | 29 |
| RÉFÉRENCES | 32 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS | 34 |

PrAPO-NIFED PA

Comprimés de nifédipine à libération prolongée à 10 et 20 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Renseignements sommaires sur le produit

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|---|---|
| Orale | Comprimés de nifédipine à libération prolongée à 10 mg et 20 mg | Cire de carnauba, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, oxyde de fer rouge, acide stéarique et dioxyde de titane. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-NIFED PA (nifédipine) est indiqué pour le traitement des troubles ci-dessous :

Hypertension

APO-NIFED PA est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. APO-NIFED PA doit normalement être administré aux patients chez qui le traitement par un diurétique ou un bêtabloquant a été inefficace ou a produit des effets indésirables inacceptables.

APO-NIFED PA peut aussi être administré comme traitement initial aux patients chez qui les diurétiques ou les bêtabloquants sont contre-indiqués, ou qui sont atteints d'affections en présence desquelles les diurétiques ou les bêtabloquants entraînent souvent des effets indésirables graves.

L'association d'APO-NIFED PA à un diurétique ou bêtabloquant s'est révélée compatible et un effet antihypertensif additif a été constaté (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On a démontré que l'administration concomitante de faibles doses de nifédipine et d'éNALAPRIL accentuait l'effet antihypertensif sans causer davantage d'effets indésirables que la monothérapie par l'un ou l'autre des médicaments.

L'innocuité de l'administration concomitante d'APO-NIFED PA et d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie.

CONTRE-INDICATIONS

APO-NIFED PA (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 foetales est survenue après l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine chez des souris, des rates et des lapines gravides. Il s'est produit des malformations foetales à la suite de l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine chez des souris gravides et de 100 mg/kg chez des rates gravides (voir TOXICOLOGIE – Toxicologie de la reproduction).

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la nifédipine ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Une liste complète figure à la rubrique FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Patients qui présentent une hypersensibilité connue à d'autres inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines, en raison du risque théorique de réactivité croisée.
- patients qui présentent une hypotension grave ou un collapsus cardiovasculaire.
- Patients qui prennent de la rifampicine en concomitance, car celle-ci peut, en raison de l'induction enzymatique, produire une insuffisance des concentrations plasmatiques de nifédipine.
- Patients qui portent une poche de Kock (iléostomie après une proctocolectomie).
- Patients présentent une insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Patients atteints de troubles gastro-intestinaux obstructifs graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

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

Patients subissant un pontage aortocoronarien

Une hypotension grave, une augmentation des besoins liquidiens ou les deux ont été signalées chez les patients prenant de 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.

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

Retrait du bêtabloquant

À l'arrêt du traitement par un bêtabloquant, il peut survenir chez les angineux un syndrome de sevrage 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. APO-NIFED PA doit donc être administré avec prudence dans les cas d'insuffisance cardiaque grave. Une insuffisance cardiaque s'est rarement manifestée après la mise en route du traitement par la nifédipine chez des patients prenant un 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 inotope négative, si elle n'est pas contrecarrée, entraîne une insuffisance cardiaque s'il survient une hausse de la pression téldiaistolique. Il faut donc administrer APO-NIFED PA avec prudence à ces patients.

Hypotension/fréquence cardiaque

Comme APO-NIFED PA (nifédipine) 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.

APO-NIFED PA peut potentialiser les effets d'autres agents ayant une action antihypertensive. L'administration concomitante d'APO-NIFED PA avec des bêtabloquants justifie la prudence et une surveillance étroite de la pression artérielle ainsi que des signes et symptômes de défaillance congestive

Œdème périphérique

Un œdème périphérique léger à 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 à libération prolongée (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Cet œdème touche

principalement les membres inférieurs et il peut répondre au traitement par un diurétique. Chez les angineux ou les hypertendus présentant aussi une insuffisance cardiaque congestive, il faut prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche croissant.

Fonction sexuelle/reproduction

Fécondité masculine

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

Populations particulières

Femmes enceintes

APO-NIFED PA est contre-indiqué pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il n'y a pas d'études convenables ni bien contrôlées sur l'administration d'APO-NIFED PA à des femmes enceintes. Une hausse du nombre de mortalités intra-utérines et de résorptions fœtales est survenue après l'administration de 30 et de 100 mg/kg de nifédipine chez 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 chez des souris gravides et de 100 mg/kg chez des rates gravides (voir CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent

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

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'APO-NIFED PA chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées

APO-NIFED PA doit être administré avec prudence aux personnes âgées, surtout celles qui ont des antécédents d'hypotension ou d'insuffisance vasculaire cérébrale.

Patients diabétiques

L'administration d'APO-NIFED PA à des patients diabétiques peut nécessiter une adaptation du traitement antidiabétique.

Insuffisance hépatique

APO-NIFED PA est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS). La biotransformation hépatique étant la principale voie d'élimination de

la nifédipine, la pharmacocinétique peut être modifiée chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique. Des études pharmacocinétiques menées chez des patients atteints de cirrhose hépatique ont montré une prolongation cliniquement significative de la demi-vie d'élimination et une diminution de la clairance totale de la nifédipine. Le taux de liaison aux protéines sériques de la nifédipine est élevé (92 à 98 %). La liaison aux protéines peut être considérablement réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

On n'a pas étudié la pharmacocinétique d'APO-NIFED PA chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4

L'utilisation d'APO-NIFED PA avec des médicaments qui entraînent une puissante inhibition de l'isoenzyme CYP3A4, comme le kéroconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut accroître les taux plasmatiques de nifédipine et les événements indésirables graves qui y sont associés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut éviter d'administrer ces médicaments en concomitance.

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

Surveillance et essais de laboratoire

Hypotension/fréquence cardiaque

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

EFFECTS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Hypertension

Chez 814 patients hypertendus traités par la nifédipine à libération prolongée en comprimés,

administrée seule ou en concomitance avec d'autres antihypertenseurs, des effets indésirables ont été signalés chez 32,3 % des patients et ont nécessité l'arrêt du traitement chez 3,8 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants :

| | |
|--|--------|
| Bouffées vasomotrices et sensation de chaleur | 13,9 % |
| Céphalée | 7,9 % |
| Œdème périphérique | 4,7 % |
| Fatigue ou faiblesse | 4,7 % |
| Étourdissements ou sensation de « tête légère » | 4,5 % |

Les pourcentages d'effets indésirables (observés par appareil) étaient les suivants :

Appareil cardiovasculaire

| | |
|---|--------|
| Bouffées vasomotrices, sensation de chaleur et rougeur de la peau | 13,9 % |
| Œdème périphérique, rétention liquidiennne et gonflement | 4,7 % |
| Palpitations ou tachycardie | 1,2 % |
| Hypotension | 0,5 % |
| Syncope | 0,2 % |

On a signalé que la nifédipine avait, en de rares occasions, déclenché chez des angineux une crise d'angine de poitrine pouvant être attribuable à une tachycardie. Des événements 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 événements 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.

Système nerveux central

| | |
|--|-------|
| Céphalée | 7,9 % |
| Fatigue ou faiblesse | 4,7 % |
| Étourdissements, sensation de « tête légère » ou vertige | 4,5 % |
| Tremblements, nervosité ou agitation | 0,6 % |

Appareil digestif

| | |
|---------------------------------------|-------|
| Nausées ou vomissements | 2,2 % |
| Gêne abdominale ou brûlures d'estomac | 3,3 % |

| | |
|--------------|-------|
| Constipation | 0,6 % |
|--------------|-------|

Appareil locomoteur

| | |
|--|-------|
| Raideur articulaire, douleurs ou crampes musculaires | 2,2 % |
|--|-------|

Autres

| | |
|--------------------------------------|-------|
| Prurit, dermatite, urticaire ou rash | 1,4 % |
|--------------------------------------|-------|

| | |
|----------|-------|
| Polyurie | 1,6 % |
|----------|-------|

Les effets indésirables suivants se sont produits à une fréquence inférieure à 0,5 % dans les études cliniques : insomnie, hypokaliémie, engourdissement ou picotement, paresthésie, sécheresse de la bouche, dyspnée à l'effort, extrasystole, douleur thoracique, troubles de la vision, cauchemars, névralgie, baisse de la concentration, impotence, baisse de la libido.

On a signalé des cas isolés d'œdème de Quincke. L'œdème de Quincke peut être accompagné de difficultés respiratoires.

Un cas de réaction anaphylactique a été signalé.

On a signalé deux cas d'hypersensibilité ayant entraîné une hépatite allergique qui a disparu à l'arrêt du traitement. Une récidive s'est produite chez 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 diphenylhydantoin. Les lésions ont généralement régressé à l'arrêt du traitement par la nifédipine. Cependant, une gingivectomy 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.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Dans de rares cas, des élévations généralement passagères, mais parfois importantes des enzymes, comme la créatine phosphokinase (CPK), la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT), la lactate déshydrogénase (LDH) et la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT) ont été observées. Un lien de causalité avec le médicament est incertain dans la majorité des cas, mais parfois probable. Ces anomalies ont rarement été associées à des symptômes cliniques, mais des cas de cholestase, s'accompagnant ou non d'un ictere, ont été signalés.

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

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

La nifédipine diminue l'agrégation plaquetttaire *in vitro*. Très peu d'études cliniques ont démontré une baisse modérée, mais statistiquement significative, de l'agrégation plaquetttaire et un

prolongement du temps de saignement chez certains patients traités par la nifédipine. Il semblerait qu'il s'agisse d'une fonction de l'inhibition du transport du calcium à travers la membrane des plaquettes. Ces observations semblent n'avoir aucune signification clinique.

Des cas de test de Coombs direct positif, associé ou non à une anémie hémolytique, ont été signalés, mais il a été impossible de démontrer un lien de causalité entre l'administration de nifédipine et le résultat positif au test, y compris l'hémolyse.

Des rares cas élévations réversibles de l'urée sanguine (USA) et de la créatinine sérique ont été signalés chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique traités par la nifédipine. Le lien avec le traitement par la nifédipine est incertain dans la majorité des cas, mais parfois probable.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les événements indésirables suivants ont été signalés avec la nifédipine en de rares occasions.

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

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

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

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

Les études de pharmacovigilance ont mis en évidence de rares cas d'érythrodermie et de syndrome de Stevens-Johnson. Des irritations et des saignements gastro-intestinaux ont également été signalés, mais le lien de causalité est incertain.

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, ictere, leucopénie, nécrolyse épidermique toxique, somnolence, purpura pétéchial des membres d'origine toxique, occlusion intestinale et bêzoards.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aperçu

Comme tous les autres médicaments, la nifédipine doit être administrée avec prudence aux patients prenant plusieurs médicaments. Les inhibiteurs calciques de la classe 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 insuffisance rénale et/ou hépatique, pour que les taux sanguins thérapeutiques demeurent optimaux. Envisager au besoin une réduction de la dose de nifédipine.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Nom propre | Réf. | Effet | Commentaire |
|-----------------------|--|-------|--|
| Substrats du CYP3A4 | Substrats du CYP3A4 (p. ex. cisapride, tacrolimus, benzodiazépines, imipramine, propafénone, terfénadine, warfarine) | S/O | Quand ils sont administrés avec la nifédipine, les substrats enzymatiques du P450 3A4 (CYP3A4), peuvent agir comme des inhibiteurs du CYP3A4 et augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine. Une modification de la dose et une surveillance pourraient être nécessaires. |
| | Cisapride | EC | L'administration simultanée de cisapride et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine. Quand les deux médicaments sont administrés en même temps, 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 quand le médicament est administré avec la nifédipine. Quand les deux médicaments sont administrés en même temps, il faut surveiller les concentrations plasmatiques de tacrolimus et, au besoin, envisager une réduction de la dose de tacrolimus. |
| Inhibiteurs du CYP3A4 | Inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. antifongiques azolés [kétoconazole, itraconazole, fluconazole], cimétidine, cyclosporine, érythromycine, fluoxétine, inhibiteurs de la protéase du VIH, néfazodone, quinidine) | S/O | On a montré que les inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 augmentaient les concentrations plasmatiques de nifédipine et, par conséquent, l'effet hypotensif de la nifédipine. Une modification de la dose et une surveillance pourraient être nécessaires. L'administration concomitante de nifédipine et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 est à éviter. |
| | Antifongiques azolés (p. ex. kéroconazole) | T | On n'a pas encore mené d'étude structurée sur la possibilité d'interactions entre la nifédipine et certains antifongiques azolés. On sait que les médicaments de cette classe inhibent le système du cytochrome P450 3A4. On ne peut exclure la possibilité que la prise concomitante de nifédipine et d'antifongique azolés produise une augmentation considérable de la biodisponibilité générale de la nifédipine en raison de la réduction du métabolisme de premier passage. |

| | | | | |
|--|-----------------------------------|----|--|--|
| | Cimétidine et ranitidine | EC | Des études pharmacocinétiques ont démontré que l'administration concomitante de nifédipine et de cimétidine ou de ranitidine augmente de façon significative les concentrations plasmatiques de nifédipine (d'environ 80 % avec la cimétidine et 70 % avec la ranitidine). | Les patients recevant l'un ou l'autre de ces médicaments avec la nifédipine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, car une exacerbation des effets de la nifédipine, comme une hypotension, peut survenir. Une modification de la dose de nifédipine peut être nécessaire. |
| | Diltiazem | EC | Le diltiazem réduit l'élimination de la nifédipine. | Quand on associe le diltiazem et la nifédipine, il faut faire preuve de prudence et envisager une réduction de la dose de nifédipine. |
| | Érythromycine | T | On n'a pas mené d'étude pour déterminer s'il y avait des interactions entre la nifédipine et les antibiotiques de la 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 des patients âgés (> 65 ans), il semble que l'administration concomitante de 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. | Éviter d'administrer en concomitance. |
| | 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' <i>in vitro</i> , la fluoxétine inhibait le métabolisme de la nifédipine 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. |
| | Inhibiteurs de la protéase du VIH | 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' <i>in vitro</i> , les médicaments de cette classe inhibaient le métabolisme de la nifédipine médié par le cytochrome P450 3A4. | On ne peut exclure la possibilité que la prise concomitante de nifédipine et d'inhibiteurs de la protéase du VIH produise une augmentation considérable des concentrations plasmatiques de nifédipine en raison de la réduction du métabolisme de 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. |

| | | | | |
|----------------------|--|-----|---|---|
| | Quinidine | EC | L'ajout de nifédipine à un traitement stable par la quinidine peut entraîner une baisse de 50 % de la concentration de quinidine; l'effet de la nifédipine peut, en outre, être plus marqué. L'ajout de quinidine à un traitement stable par la nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations de nifédipine et une baisse de l'effet de la quinidine. Chez certains patients, il y a eu une augmentation des concentrations de quinidine à l'arrêt du traitement par la nifédipine. | Chez les patients prenant simultanément la nifédipine et la quinidine ou à qui on a cessé d'administrer de la nifédipine tout en poursuivant le traitement par la quinidine, il faut exercer une surveillance étroite, entre autres par le dosage des concentrations plasmatiques de quinidine. Il faut envisager une adaptation de la posologie. |
| | Quinupristine/ dalfopristine | EC | L'administration concomitante de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine peut augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine. | Quand la quinupristine ou la dalfopristine est associée à la nifédipine, il faut surveiller la tension artérielle et, au besoin, envisager une réduction de la dose de nifédipine. |
| | Acide valproïque | T | On n'a pas mené d'études structurées pour déterminer s'il y avait des interactions entre la nifédipine et l'acide valproïque. Comme on a montré que l'acide valproïque augmentait, en raison de l'inhibition enzymatique, les concentrations 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 l'élimination de la nifédipine. | L'existence d'une interaction pharmacodynamique inhibe l'utilisation efficace des dihydropyridines. Une surveillance clinique et de laboratoire étroite s'impose chez les patients qui reçoivent des médicaments des deux classes. |
| | Phénytoïne | EC | La phénytoïne est un inducteur du système du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante de nifédipine et de phénytoïne réduit la biodisponibilité, et donc l'efficacité, de la nifédipine. | Quand on associe la phénytoïne et la nifédipine, il faut surveiller la réponse clinique à la nifédipine et, au besoin, envisager une augmentation de la dose de nifédipine. Si l'on augmente la dose de nifédipine pendant le traitement concomitant, il faut envisager une réduction de la dose de nifédipine à l'arrêt du traitement par la phénytoïne. |

| | | | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------|---|---|
| | Carbamazépine, phénobarbital | T | On n'a pas mené d'études structurées pour déterminer s'il y avait des interactions entre la nifédipine et la carbamazépine ou le phénobarbital. Comme on a montré que ces deux médicaments réduisaient, en raison de l'induction enzymatique, les concentrations plasmatiques de nimodipine, inhibiteur calcique dont la structure est semblable à celle de la nifédipine, on ne peut exclure la possibilité de réduction des concentrations plasmatiques, et donc de l'efficacité, de la nifédipine. | Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par la carbamazépine ou le phénobarbital et la nifédipine, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées. |
| | 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 Quick ont été signalés chez des patients prenant un anticoagulant coumarinique et qui avaient reçu la nifédipine. Le lien avec le traitement par la nifédipine est cependant incertain. | Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un anticoagulant coumarinique et la nifédipine, la prudence et une surveillance étroite sont recommandées. |
| | Bêtabloquants | EC | L'administration concomitante de nifédipine et d'un bêtabloquant 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 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire). |
| | Digoxine | EC | L'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine et, par 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. |
| | Dérivés nitrés à action prolongée | T | L'administration concomitante de nifédipine et d'un dérivé nitré peut se faire en toute innocuité, mais aucune étude contrôlée n'a été menée pour évaluer l'efficacité antiangineuse de cette association. | Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie. |
| | Théophylline | É/ EC | L'administration concomitante de théophylline et de nifédipine peut entraîner une altération des concentrations de théophylline. | L'administration concomitante de théophylline et de nifédipine a été sans effet sur la réponse clinique aux deux médicaments. Il faut envisager une surveillance des concentrations sériques de théophylline. |

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

Interactions médicament-aliment

Interaction avec le jus de pamplemousse

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur le mode de vie

Capacité de conduire et d'utiliser des 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie doit être adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse du patient à APO-NIFED PA (nifédipine) et aux antihypertenseurs concomitants (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et PRÉCAUTIONS).

La dose initiale recommandée est de 10 à 20 mg deux fois par jour. Chez les adultes, la dose habituelle est de 20 mg deux fois par jour. Au besoin, la dose peut être augmentée à 40 mg deux fois par jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 80 mg.

On n'a pas étudié la pharmacocinétique de la nifédipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. La nifédipine est contre-indiquée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique, quel qu'en soit le degré de gravité (voir CONTRE-INDICATIONS).

À un schéma posologique donné d'APO-NIFED PA, la réduction complète de l'hypertension artérielle peut prendre au moins trois semaines. Il convient de respecter un intervalle d'au moins trois semaines avant d'augmenter les doses afin de permettre d'évaluer correctement la réponse du patient à une dose donnée.

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

SURDOSAGE

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, il faut communiquer avec le centre antipoison de votre région.

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

En ce qui concerne le traitement, il faut accorder la priorité à l'élimination de la substance active et à la stabilisation des fonctions cardiovasculaires. Après l'ingestion, un lavage gastrique complet est indiqué, si nécessaire en association à un lavage de l'intestin grêle. En cas d'intoxication par une préparation à libération lente comme la nifédipine à libération prolongée, il importe particulièrement de faire en sorte que l'élimination soit aussi complète que possible, notamment en procédant à un lavage de l'intestin grêle, pour prévenir l'absorption subséquente de la substance active, qui est autrement inévitable. L'hémodialyse n'est d'aucune utilité, car la nifédipine n'est pas dialysable, mais la plasmaphérèse est recommandée (forte liaison aux protéines plasmatiques, volume de distribution relativement faible).

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

L'hypotension résultant d'une vasodilatation artérielle peut aussi être traitée par le calcium (administrer lentement par voie intraveineuse 10 mL d'une solution de gluconate de calcium à 10 % et répéter au besoin).

Le taux de calcium sérique peut par la suite atteindre la limite supérieure de la normale ou des valeurs légèrement élevées. Si l'administration de calcium ne produit pas une élévation suffisante de la tension artérielle, un agent 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La nifédipine est un inhibiteur de la diffusion des ions calcium (inhibiteur calcique ou antagoniste des ions calcium) dans les cellules de la classe des dihydropyridines (bloqueur des canaux calciques de type L)

Il semble que l'action antihypertensive de la nifédipine soit liée à son action cellulaire spécifique qui consiste en une inhibition sélective de la diffusion transmembranaire des ions calcium dans le

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

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

Pharmacodynamique

Le mécanisme par lequel la nifédipine diminue la tension artérielle comprend la vasodilatation artérielle périphérique et la baisse subséquente de la résistance vasculaire périphérique. 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.

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

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

Pharmacocinétique

Absorption

La nifédipine est complètement absorbée après l'administration par voie orale. Après l'administration de nifédipine, les concentrations plasmatiques du médicament augmentent de façon progressive et contrôlée, selon une cinétique d'ordre zéro, et atteignent un plateau environ six heures après la première prise. Les prises subséquentes permettent de maintenir ce niveau de concentrations plasmatiques relativement constant et les fluctuations sont minimes au cours de l'intervalle de 24 heures entre deux prises. Les capsules de nifédipine classiques – à libération immédiate – prises trois fois par jour ont produit un indice de fluctuation (rapport conc. plasmatique maximale:conc. plasmatique minimale) environ quatre fois plus élevé que les comprimés Nifédipine à prise quotidienne unique. À l'état d'équilibre, la biodisponibilité des comprimés de nifédipine est de 86 % par rapport aux capsules de nifédipine. La prise des comprimés de nifédipine avec de la nourriture modifie légèrement le taux initial d'absorption du médicament, mais non l'importance de sa biodisponibilité. Cependant, une réduction marquée du temps de rétention GI pendant une longue période (p. ex. malabsorption par résection intestinale) peut influer sur le profil pharmacocinétique du médicament et pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques.

Métabolisme

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

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

Élimination

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

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

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 d'altération importante chez les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés doivent être conservés entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Les comprimés cassés ne doivent pas être utilisés.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-NIFED PA à 10 mg : chaque comprimé à libération prolongée, pelliculé, biconvexe, de couleur rose grisâtre, rond, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 10 » sur l'autre, contient 10 mg de nifédipine. Disponible en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, en conditionnement unitaire de 100 comprimés (10 x 10) et en conditionnement destinés aux soins de longue durée Apotex {(Apo-LTC Paks) de 620 comprimés (20 x 31) et de 700 comprimés (20 x 35)}.

APO-NIFED PA à 20 mg : chaque comprimé à libération prolongée, pelliculé, biconvexe, de couleur rose grisâtre, rond, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 20 » sur l'autre, contient 20 mg de nifédipine. Disponible en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, en conditionnement unitaire de 100 comprimés (10 x 10) et en conditionnement de 620 comprimés (20 x 31) et de 700 comprimés (20 x 35) destinés aux soins de longue durée Apotex (Apo-LTC Paks).

Composition

En plus de l'ingrédient actif nifédipine, chaque comprimé à libération prolongée contient les ingrédients non médicinaux suivants : cire de carnauba, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, oxyde de fer rouge, acide stéarique et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

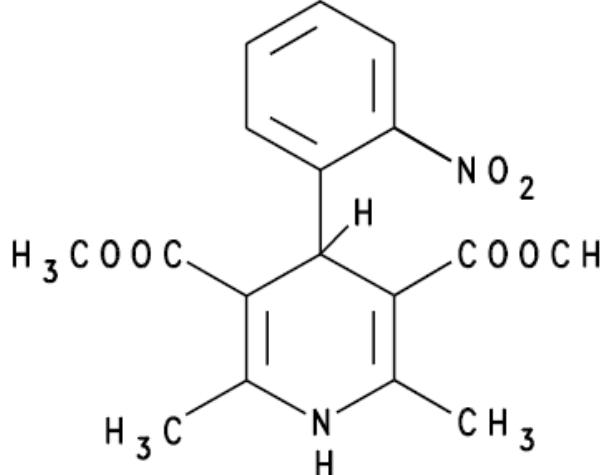
Nom propre : nifédipine

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

Formule moléculaire : C₁₇H₁₈N₂O₆

Masse moléculaire : 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 oxydo-réducteur intramoléculaire.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Trois études de biodisponibilité comparatives ont été menées chez des volontaires en bonne santé : une chez des sujets à jeun, une chez des sujets nourris et une autre à l'état d'équilibre. Dans les études 1 et 2, la vitesse et le degré d'absorption de la nifédipine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg d'APO-NIFED PA ou d'Adalat® PA 20. Dans l'étude à l'état d'équilibre, les volontaires ont reçu un comprimé à 20 mg d'APO-NIFED PA ou d'Adalat® PA 20 toutes les 12 heures administré en 10 doses. Les résultats de ces études sont résumés ci-dessous :

| Étude 1 (sujets à jeun) | | | |
|-------------------------------|--|-------------------|-------------------------------|
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV) | | Rapport des moyennes (%)** |
| | APO-NIFED PA à 20 mg | Adalat® PA 20 | |
| ASC _v (ng.h/mL) | 300 321 (38) | 291 314 (43) | 101,3 |
| ASC _d (ng.h/mL) | 225 244 (43) | 217 234 (43) | 101,4 |
| ASC ₁ (ng.h/mL) | 320 340 (36) | 309 333 (43) | 101,8 |
| C _{max} (ng/mL) | 38,9 42,7 (46) | 38,4 42,3 (48) | 98,1 |
| T _{max} * (h) | 3,04 (0,91) | 2,32 (1,84) | - |
| t _½ (h) | 8,05 (2,34) | 7,17 (1,98) | - |

| Étude 2 (sujets nourris) | | | |
|-------------------------------|--|-----------------|-------------------------------|
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV) | | Rapport des moyennes (%)** |
| | APO-NIFED PA à 20 mg | Adalat® PA 20 | |
| ASC _v (ng.h/mL) | 273 297 (43) | 289 309 (38) | 94,3 |
| ASC _d (ng.h/mL) | 232 249 (39) | 247 262 (34) | 94,1 |
| ASC ₁ | 286 | 305 | 93,9 |

| | | | |
|------------------------|-------------|-------------|-------|
| (ng.h/mL) | 311 (42) | 325 (38) | |
| C _{max} | 55,9 | 51,0 | 109,5 |
| (ng/mL) | 58,3 (28) | 53,0 (29) | |
| T _{max} * (h) | 2,44 (0,81) | 2,44 (1,03) | - |
| t _½ * (h) | 6,73 (1,71) | 6,60 (2,05) | - |

* Dans le cas des paramètres T_{max} et t_½, il s'agit de moyennes arithmétiques (écart-types).

** D'après les estimations des moindres carrés des moyennes géométriques.

| Étude 3 (à l'état d'équilibre) | | | |
|--------------------------------|--|---------------|-------------------------------|
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV) | | Rapport des moyennes (%)** |
| | APO-NIFED PA à 20 mg | Adalat® PA 20 | |
| ASC _t | 207 | 218 | 94,7 |
| (ng.h/mL) | 223 (46) | 231 (42) | |
| C _{max} | 41,6 | 41,7 | 99,9 |
| (ng/mL) | 45,5 (45) | 44,1 (37) | |
| C _{min} | 5,77 | 5,25 | 110,0 |
| (ng/mL) | 6,36 (57) | 6,18 (71) | |
| Fluctuation* (%) | 213 (59) | 201 (42) | - |
| T _{max} * (h) | 2,50 (0,77) | 2,17 (0,75) | - |

* Dans le cas des paramètres T_{max} et de la fluctuation, il s'agit de moyennes arithmétiques (écart-types).

Trois autres études comparables ont été réalisées au moyen de comprimés Adalat® PA 10 et APO-NIFED PA à 10 mg. La même dose de 20 mg (deux comprimés à 10 mg au lieu d'un comprimé à 20 mg) a été utilisée dans chacune des études. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous :

| Étude 4 (sujets à jeun) | | | |
|-------------------------|--|---------------|-------------------------------|
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV) | | Rapport des moyennes (%)** |
| | APO-NIFED PA à 10 mg | Adalat® PA 10 | |
| ASC _v | 214 | 213 | 100,4 |
| (ng.h/mL) | 226 (34) | 226 (33) | |
| ASC _d | 150 | 157 | 95,5 |
| (ng.h/mL) | 158 (33) | 166 (31) | |
| ASC ₁ | 238 | 238 | 99,7 |
| (ng.h/mL) | 252 (35) | 251 (31) | |
| C _{max} | 23,8 | 29,0 | 82,1 |

| | | | |
|------------------------|-------------|-------------|---|
| (ng/mL) | 26,0 (42) | 30,7 (33) | |
| T _{max} * (h) | 5,41 (2,96) | 1,69 (0,96) | - |
| t _½ * (h) | 7,75 (4,18) | 9,98 (3,55) | - |

| Étude 5 (sujets nourris) | | | |
|---------------------------------|--|-------------------|----------------------------|
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV) | | Rapport des moyennes (%)** |
| | APO-NIFED PA à 10 mg | Adalat® PA 10 | |
| ASC _v (ng.h/mL) | 258 279 (39) | 240 256 (33) | 107,3 |
| ASC _d (ng.h/mL) | 204 219 (38) | 190 201 (32) | 107,2 |
| ASC (ng.h/mL) | 275 296 (38) | 262 279 (32) | 104,9 |
| C _{max} (ng/mL) | 38,7 42,4 (44) | 35,4 37,4 (33) | 109,4 |
| T _{max} * (h) | 4,19 (0,98) | 2,87 (1,23) | - |
| t _½ * (h) | 6,73 (1,73) | 9,62 (5,88) | |

* Dans le cas des paramètres T_{max} et t_½, il s'agit de moyennes arithmétiques (écart-types).

| Étude 6 (à l'état d'équilibre) | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------|----------------------------|
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV) | | Rapport des moyennes (%)** |
| | APO-NIFED PA à 10 mg | Adalat® PA 10 | |
| AUC ₁ (ng.h/mL) | 289 312 (53) | 275 299 (57) | 105,1 |
| C _{max} (ng/mL) | 37,2 40,0 (46) | 42,8 47,5 (63) | 86,9 |
| C _{min} (ng/mL) | 13,9 15,6 (65) | 10,2 11,5 (65) | 136,2 |
| Fluctuation* (%) | 97,1 (25,3) | 143 (28) | - |
| T _{max} * (h) | 3,37 (1,30) | 2,29 (0,72) | - |

* Dans le cas des paramètres T_{max} et de la fluctuation, il s'agit de moyennes arithmétiques (écart-types).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacologie chez l'animal in vitro

Inhibition de l'influx transmembranaire du Ca⁺⁺

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

La nifédipine, administrée à une concentration allant de 10^{-7} à 10^{-5} M, n'a pas modifié la pénétration du Na⁺ dans le muscle papillaire du chat soumis à la technique du potentiel imposé, mais elle a ralenti celle du Ca⁺⁺ par les canaux lents de façon proportionnelle à la dose, sans altérer le mécanisme de contrôle cinétique (mécanisme de vannage).

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

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

Effet électrophysiologique

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

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

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

Pharmacologie chez l'animal in vivo

Effets cardiovasculaires

Chez des chiens anesthésiés par des opiacés (ce qui garde presque intacte la régulation de la circulation), la nifédipine, administrée par voie sublinguale à des doses allant

de 10 à 1 000 mcg/kg, a produit une augmentation liée à la dose du débit coronarien, provoquant ainsi un accroissement de l'apport d'oxygène au cœur. Le débit périphérique, mesuré dans l'artère fémorale, a aussi connu une augmentation liée à la dose. Aux faibles doses (10 à 31,5 mcg/kg), la contractilité du cœur, mesurée par le dp/dt ventriculaire gauche, et la pression télediastolique ont été réduites ou n'ont pas été modifiées, tandis qu'aux doses élevées (100 à 1 000 mcg/kg), une hausse du dp/dt tributaire de l'augmentation de la fréquence cardiaque a été notée. Donc, les faibles doses de nifédipine peuvent exercer un effet inotrope négatif, mais les doses élevées produisent une plus grande vasodilatation périphérique, et l'effet inotrope négatif direct est modifié par la réaction inotrope positive et la tachycardie réflexes transmises par les barorécepteurs.

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

Effets antihypertensifs

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

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

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

Tableau 7 – DL₅₀ au cours des études menées chez l'animal

| Espèce | Éventail des doses (mg/kg) | | DL ₅₀ (mg/kg) | |
|--------|----------------------------|-----------|--------------------------|------------------|
| | Voie orale | Voie i.v. | Voie orale | Voie i.v. |
| Souris | 294-882 | 3-5 | 494 (421-572) | 4,2 (3,8-4,6) |
| Rat | 588-1 323 | 10-25 | 1 022 (950-1 087) | 15,5 (13,7-17,5) |
| Lapin | 100-500 | 1-4 | 250-500 | 2-3 |
| Chat | 50-250 | 0,5-8 | 100 | 0,5-8 |
| Chien | 250-2 000 | 0,5-3 | > 250 | 2-3 |

Toxicité subaiguë

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

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

Cancérogénicité

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

Au cours d'une étude de deux ans, la nifédipine a été ajoutée au régime alimentaire de rats et de rates à raison de 5 à 9, 29 à 39 et 156 à 210 mg/kg/jour. Dans le groupe recevant les doses les plus faibles, la nifédipine n'a pas eu d'effets toxiques. Les doses plus élevées ont causé des pertes pondérales importantes et liées à la dose. Une hausse de la mortalité a été notée dans le groupe recevant les doses de 156 à 210 mg/kg, particulièrement chez les femelles. L'examen anatomo-pathologique 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 la fréquence de tumeurs n'était pas inhabituelle chez les animaux qui avaient reçu les plus fortes doses, ce groupe a été considéré comme impropre à la comparaison avec les autres groupes en raison de son taux de mortalité élevé. On n'a pas relevé de différences significatives entre les animaux témoins et les deux groupes restants en ce qui concerne la fréquence, la nature et la localisation des tumeurs.

Études de 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 foetales a été observée aux doses de 30 et 100 mg/kg. Toutes les doses ont produit des malformations foetales liées à la dose, telles que les

fentes palatines et les déformations des côtes (les fentes palatines sont survenues chez cinq des 218 témoins, chez 13 des 190 souris ayant reçu 10 mg/kg, chez 22 des 112 ayant reçu 30 mg/kg et chez les trois ayant reçu 100 mg/kg).

La dose de 30 mg/kg n'a pas été toxique pour les rates gravides, mais elle a causé une diminution du poids des fœtus et une hausse du nombre de pertes fœtales. La dose de 100 mg/kg a produit des malformations fœtales chez 20 % des femelles. Sur un total de onze fœtus, dix présentaient des malformations des pattes antérieures ou postérieures (ectrodactylie, oligodactylie et adactylie) et un présentait une grave malformation du sinciput.

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

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

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

Mutagenèse

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

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

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