

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nifedipine Retard EG 30 mg comprimés à libération prolongée  
Nifedipine Retard EG 60 mg comprimés à libération prolongée

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

*Nifedipine Retard EG 30 mg comprimés à libération prolongée*  
Chaque comprimé contient 30 mg de nifédipine.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 15 mg de lactose monohydraté.

*Nifedipine Retard EG 60 mg comprimés à libération prolongée*  
Chaque comprimé contient 60 mg de nifédipine.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 30 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée.

Comprimés biconvexes ronds d'une couleur rouge clair.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Angine de poitrine chronique stable (angor d'effort).
- Traitement chronique de l'hypertension primaire (essentielle) et secondaire.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Le traitement (ainsi que la posologie) doit être adapté au mieux à la gravité de l'affection, à la réaction du patient au médicament et à l'évaluation de son adhésion probable à la thérapeutique.

##### *Angine de poitrine chronique stable (angor d'effort)*

La posologie habituelle est de 1 x 1 comprimé de Nifedipine Retard EG 30 mg comprimés à libération prolongée par jour.

Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée par paliers en fonction des besoins individuels jusqu'à 1 x 60 mg (2 comprimés de Nifedipine Retard EG 30 mg ou 1 comprimé de Nifedipine Retard EG 60 mg, le matin) et jusqu'à une dose maximale de 1 x 120 mg.

Si l'on souhaite utiliser Nifedipine Retard EG comprimés à libération prolongée pendant la période consécutive à une crise cardiaque, le traitement sera instauré au plus tôt huit jours après l'infarctus du myocarde, lorsque la circulation sanguine s'est stabilisée.

#### *Hypertension*

La dose usuelle est de 1 x 1 comprimé de Nifedipine Retard EG 30 mg comprimés à libération prolongée par jour.

Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée en fonction des besoins individuels jusqu'à 1 x 60 mg (2 comprimés de Nifedipine Retard EG 30 mg en une fois ou 1 comprimé de Nifedipine Retard EG 60 mg).

#### Groupes de patients particuliers

##### *Patients âgés*

Les données pharmacocinétiques disponibles pour Nifedipine Retard EG montrent qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients de plus de 65 ans.

##### *Patients présentant une insuffisance rénale*

En cas d'insuffisance rénale, la même posologie que dans le cas d'une fonction rénale normale sera utilisée. Il faudra toutefois tenir compte d'éventuels symptômes d'intolérance.

##### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, un contrôle étroit est requis et au besoin, une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la nifédipine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sur l'utilisation de la nifédipine en cas d'hypertension sont décrites à la rubrique 5.1.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Nifedipine Retard EG comprimés à libération prolongée sera généralement pris le matin *sans croquer* avec un peu de liquide, indépendamment des repas.

Les comprimés à libération prolongée de Nifedipine Retard EG ne seront ni écrasés ni divisés.

#### Durée du traitement

La durée du traitement dépend de la nature de l'affection primaire.

### **4.3 Contre-indications**

Nifedipine Retard EG ne doit pas être utilisé:

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- en association avec la rifampicine étant donné l'impossibilité d'atteindre des taux plasmatiques efficaces de nifédipine suite à une induction des enzymes (voir rubrique 4.5)
- en cas de choc cardiovasculaire
- en cas d'angor instable
- en cas d'infarctus du myocarde aigu
- les huit premiers jours suivant un infarctus du myocarde

- chez les patients qui portent une stomie intestinale continente ou une poche de Kock (iléostomie après proctocolectomie)

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de rigueur chez les patients présentant une tension artérielle très basse (hypotension sévère associée à une pression sanguine systolique en dessous de 90 mm Hg), en cas d'insuffisance cardiaque manifeste et de sténose aortique sévère.

La prudence est de rigueur chez les patients dialysés présentant une hypertension maligne et une hypovolémie, puisqu'une nette diminution de la tension sanguine peut se manifester par suite de l'effet vasodilatateur de nifédipine.

Des investigations clinico-pharmacologiques avec la nifédipine ont permis de conclure à une absence d'influence négative sur la fonction rénale et sur l'hématopoïèse.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une surveillance minutieuse s'impose, et dans les cas sévères, une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 5.2).

Lors d'études à court terme, on a observé de rares cas d'hyperglycémie; ceci ne fut jamais le cas lors d'études à long terme. Il convient d'en tenir compte surtout chez les patients présentant un diabète sucré. La nifédipine n'a pas d'effet diabétogène.

En cas d'administration concomitante de nifédipine et de  $\beta$ -bloquants, une surveillance minutieuse du patient s'impose, car une hypotension grave, voire parfois une insuffisance cardiaque pourrait survenir.

Les dihydropyridines peuvent occasionner une chute aiguë de la tension sanguine, ce qui peut engendrer une hypoperfusion (angor paradoxal) et une tachycardie réflexatoire. Un infarctus du myocarde a été décrit dans des cas isolés, bien qu'il soit impossible de distinguer ce phénomène de l'évolution naturelle de l'affection sous-jacente.

Les comprimés de Nifedipine Retard EG sont inaltérables. Dès lors, la prudence est de rigueur lorsque les comprimés de Nifedipine Retard EG sont administrés à des patients présentant une sténose gastro-intestinale sévère, car des symptômes d'obstruction peuvent se manifester (voir rubrique 4.8 'Effets indésirables'). La formation d'un bézoard peut nécessiter une intervention chirurgicale.

Dans des cas isolés, des symptômes obstructifs ont été décrits sans antécédents connus d'affections gastro-intestinales.

Lors d'une radiographie de contraste utilisant du sulfate de baryum, la présence de comprimés insolubles de Nifedipine Retard EG dans le corps peut donner lieu à des conclusions erronées (p. ex. les comprimés peuvent être interprétés comme étant des polypes).

La nifédipine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme impose un traitement par nifédipine. La nifédipine sera réservée aux femmes atteintes d'une hypertension sévère ne répondant pas à la thérapie normale (voir rubrique 4.6).

La tension artérielle doit être étroitement contrôlée, également lorsque la nifédipine est administrée en association avec du sulfate de magnésium par voie intraveineuse. Dans ce cas, il existe un risque de chute brutale de la tension artérielle, qui peut s'avérer néfaste à la fois pour la mère et pour l'enfant.

L'utilisation de la nifédipine est déconseillée en période d'allaitement, étant donné les rapports d'excrétion de la nifédipine dans le lait maternel et le manque de connaissances sur l'effet de l'absorption orale de petites quantités (voir rubrique 4.6).

La nifédipine est métabolisée par le système du cytochrome P450 3A4. Les médicaments connus pour inhiber ou induire ce système enzymatique peuvent modifier l'effet de premier passage ou la clairance de la nifédipine (voir rubrique 4.5).

Les médicaments exerçant un effet inhibiteur sur le système du cytochrome P450 3A4 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la nifédipine. En voici quelques exemples:

- les antibiotiques macrolides (p. ex. l'érythromycine)
- les inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. le ritonavir)
- les antimycotiques azolés (p.ex. le kétoconazole)
- les antidépresseurs néfazodone et fluoxétine
- la quinupristine/dalfopristine
- l'acide valproïque
- la cimétidine

En cas d'utilisation concomitante avec ces médicaments, il faut surveiller la tension artérielle et, si nécessaire, envisager une réduction de la dose de nifédipine.

Pour l'utilisation chez les groupes de patients particuliers, voir rubrique 4.2.

Nifedipine Retard EG contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### **Médicaments influençant l'action de la nifédipine:**

La nifédipine est métabolisée par le système du cytochrome P450 3A4, localisé dans la muqueuse intestinale et le foie. Les médicaments connus pour inhiber ou induire ce système enzymatique peuvent donc influencer l'effet de premier passage (après administration orale) ou la clairance de la nifédipine (voir rubrique 4.4.).

Il convient de tenir compte de la mesure et de la durée des interactions lorsque la nifédipine est administrée avec les médicaments suivants:

##### **Rifampicine**

La rifampicine induit fortement le système du cytochrome P450 3A4. En association avec la rifampicine, la biodisponibilité de la nifédipine, ainsi que son efficacité, sont nettement réduites. Par conséquent, l'utilisation de la nifédipine en association avec la rifampicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

En cas d'utilisation concomitante des inhibiteurs faibles ou modérés suivants du système du cytochrome P450 3A4, la tension artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine envisagée (voir rubrique 4.2):

##### **Antibiotiques macrolides (p. ex. érythromycine)**

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée entre la nifédipine et les antibiotiques macrolides. On sait que certains macrolides inhibent le métabolisme associé au CYP3A4 d'autres médicaments.

Une éventuelle élévation des taux plasmatiques de nifédipine ne peut donc être exclue en cas d'administration simultanée des deux médicaments (voir rubrique 4.4).

L'azithromycine n'inhibe pas le système CYP3A4, bien qu'elle soit étroitement apparentée au groupe des antibiotiques macrolides sur le plan structurel.

#### **Inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir)**

A ce jour, aucune étude clinique visant à examiner l'interaction éventuelle entre la nifédipine et certains inhibiteurs de la protéase du VIH n'a été effectuée. Les médicaments de cette classe sont connus pour inhiber le système du cytochrome P450 3A4. En outre, il a été démontré que les médicaments de cette classe inhibent *in vitro* le métabolisme associé au P450 3A4 de la nifédipine.

Dès lors, en cas d'administration concomitante avec la nifédipine, on ne peut exclure une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de nifédipine suite à une réduction de l'effet de premier passage et à l'élimination réduite (voir rubrique 4.4).

#### **Antimycotiques azolés (p.ex. kétoconazole)**

A ce jour, aucune étude d'interaction formelle visant à examiner l'interaction éventuelle entre la nifédipine et certains antimycotiques azolés n'a été effectuée. On sait que cette classe de médicaments inhibe le système du cytochrome P450 3A4. En cas d'administration orale concomitante avec la nifédipine, on ne peut exclure une augmentation considérable de la biodisponibilité systémique de la nifédipine, suite à une diminution de l'effet de premier passage (voir rubrique 4.4).

#### **Fluoxétine**

A ce jour, aucune étude clinique visant à examiner l'interaction éventuelle entre la nifédipine et la fluoxétine n'a été effectuée. Il a été démontré qu'*in vitro*, la fluoxétine inhibe le métabolisme associé au cytochrome P450 3A4 de la nifédipine. En cas d'administration concomitante des deux médicaments, une élévation des taux plasmatiques de nifédipine ne peut donc être exclue (voir rubrique 4.4).

#### **Néfazodone**

A ce jour, aucune étude clinique visant à examiner l'interaction éventuelle entre la nifédipine et la néfazodone n'a été effectuée. On sait que la néfazodone est un inhibiteur du métabolisme associé au cytochrome P450 3A4 d'autres médicaments. En cas d'administration concomitante des deux médicaments, une élévation des taux plasmatiques de nifédipine ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).

#### **Quinupristine/Dalfopristine**

L'administration concomitante de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la nifédipine (voir rubrique 4.4).

#### **Acide valproïque**

Aucune étude formelle visant à examiner l'interaction éventuelle entre la nifédipine et l'acide valproïque n'a été effectuée. On sait que l'acide valproïque augmente les taux plasmatiques de nimodipine (antagoniste du calcium apparenté sur le plan structurel) suite à une inhibition enzymatique. Dès lors, une augmentation des concentrations plasmatiques et donc de l'efficacité de la nifédipine ne peuvent être exclues (voir rubrique 4.4).

#### **Cimétidine**

Suite à son effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4, la cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de nifédipine et peut renforcer l'effet hypotenseur (voir rubrique 4.4).

La ranitidine, substance apparentée, n'influence pas la pharmacocinétique de la nifédipine.

#### **Autres études:**

#### **Cisapride**

L'administration concomitante de cisapride et de nifédipine peut augmenter les taux plasmatiques de nifédipine.

### **Antiépileptiques (p. ex. phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) inducteurs du système du cytochrome P450 3A4**

La phénytoïne induit le système du cytochrome P450 3A4. En cas de prise concomitante avec la phénytoïne, la biodisponibilité de la nifédipine et donc son efficacité diminuent. Lorsque les deux médicaments sont utilisés en association, il convient de surveiller la réponse clinique à la nifédipine et d'envisager une augmentation de la dose de nifédipine, si nécessaire. En cas d'augmentation de la dose de nifédipine lors de l'administration concomitante des deux médicaments, il convient d'envisager une diminution de la dose après la fin du traitement par phénytoïne.

Aucune étude formelle visant à examiner l'interaction éventuelle entre la nifédipine et la carbamazépine ou le phénobarbital n'a été effectuée. Etant donné qu'il a été démontré que les deux médicaments font baisser - par induction enzymatique - les taux plasmatiques de la nimodipine (antagoniste du calcium structurellement apparenté), une diminution des taux plasmatiques de nifédipine et donc une réduction de son efficacité ne peuvent être exclues.

### **Effets de la nifédipine sur d'autres médicaments**

#### **Hypotenseurs**

La nifédipine peut renforcer l'effet hypotenseur d'autres antihypertenseurs administrés simultanément, tels que:

- les diurétiques
- les  $\beta$ -bloquants
- les inhibiteurs de l'ECA
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (AT1)
- d'autres antagonistes du calcium
- les  $\alpha$ -bloquants
- les inhibiteurs de la PDE5
- l' $\alpha$ -méthyl dopa

Lorsque la nifédipine est utilisée en association avec des  $\beta$ -bloquants, le patient doit faire l'objet d'un suivi étroit, car il est connu que dans quelques cas isolés une exacerbation d'insuffisance cardiaque peut se développer.

#### **Digoxine**

Un traitement à base de glucosides cardiotoniques peut être instauré et/ou poursuivi durant le traitement par Nifédipine Retard EG. L'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut réduire la clairance et ainsi accroître les concentrations plasmatiques de digoxine. Comme mesure de précaution, le patient doit donc être contrôlé pour des symptômes de surdosage de digoxine, et, si nécessaire, la dose de digoxine sera réduite en fonction des taux plasmatiques de digoxine.

#### **Quinidine**

En cas d'administration concomitante de nifédipine et de quinidine, on a constaté dans quelques cas individuels une réduction des taux plasmatiques de quinidine ou, après la fin de la prise de nifédipine, une nette augmentation des taux plasmatiques de quinidine. Pour cette raison, il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques de quinidine en cas d'adjonction de nifédipine à un traitement par quinidine ou en cas d'arrêt lors d'une association des deux produits. Si nécessaire, une adaptation de la dose de quinidine est nécessaire.

Certains auteurs ont rapporté une élévation des taux plasmatiques de nifédipine lors de l'utilisation de l'association, tandis que d'autres n'ont observé aucune modification de la pharmacocinétique de la nifédipine.

Il est donc recommandé de surveiller étroitement la tension artérielle lorsque la quinidine est ajoutée à un traitement existant par nifédipine. Si nécessaire, la dose de nifédipine sera réduite.

### **Tacrolimus**

Concernant le tacrolimus, il a été démontré que la substance est métabolisée par le système du cytochrome P450 3A4. Des données récemment publiées indiquent que dans quelques cas individuels, la dose de tacrolimus peut être réduite en cas d'association avec la nifédipine. En cas de coadministration des deux médicaments, il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques de tacrolimus et, si nécessaire, d'envisager une réduction de la dose de tacrolimus.

### **Diltiazem**

Le diltiazem réduit l'excrétion de la nifédipine. La prudence est de rigueur en cas d'associations des deux médicaments et une réduction de la dose de nifédipine peut être envisagée.

### **Interaction avec les aliments:**

#### **Jus de pamplemousse**

Le jus de pamplemousse inhibe le système du cytochrome P450 3A4. L'administration de nifédipine en association avec du jus de pamplemousse conduit donc à une augmentation des taux plasmatiques et une durée d'action prolongée de la nifédipine, suite à une diminution de l'effet de premier passage ou à une réduction de la clairance. En conséquence, l'effet hypotenseur peut être renforcé. Après une consommation régulière de jus de pamplemousse, cet effet peut persister au moins 3 jours après la dernière consommation.

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse sont donc à éviter pendant un traitement par nifédipine (voir rubrique 4.2).

### **Interactions pharmacodynamiques**

L'effet antihypertenseur de la nifédipine peut être potentialisé par d'autres antihypertenseurs. Lorsqu'un traitement combiné de ce type est administré, un contrôle régulier du patient est recommandé.

Une association de nifédipine avec des  $\beta$ -bloquants, diurétiques ou dérivés nitrés est possible. Le cas échéant, il faut tenir compte de l'effet synergique des actions antiangineuses et antihypertensives.

Les contre-indications et les précautions particulières en vigueur pour les médicaments susmentionnés doivent être respectées.

La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de nifédipine et de  $\beta$ -bloquants. Cela vaut particulièrement en cas d'administration intraveineuse du  $\beta$ -bloquant.

Lors de l'administration simultanée de nifédipine et de  $\beta$ -bloquants, une surveillance étroite du patient est requise, car une hypotension grave, voire parfois une insuffisance cardiaque peut se manifester.

### **Autres formes d'interaction:**

Il n'y a pas d'interactions entre la nifédipine et les anticoagulants, ni entre la nifédipine et les antiagrégants.

Sous l'influence de nifédipine, la détermination spectrophotométrique de l'acide vanilmandélique dans les urines peut donner des valeurs faussement surélevées. La détermination par HPLC n'est pourtant pas influencée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

La nifédipine ne peut pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si la condition clinique de la femme requiert un traitement par nifédipine. La nifédipine doit être réservée aux femmes présentant une hypertension sévère, qui ne répondent pas au traitement standard (voir rubrique 4.4).

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte.

Les données existantes pour estimer la nocivité éventuelle pour le fœtus et le nouveau-né sont insuffisantes.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence que la nifédipine présente des effets embryotoxiques, foetotoxiques et tératogènes (voir rubrique 5.3).

Sur base des données cliniques disponibles, aucun risque prénatal spécifique n'a été identifié. Cependant, une augmentation des cas d'asphyxie périnatale, de naissance par césarienne tout comme de prématurité et de retard de croissance intra-utérine a été signalée. Il n'est pas clair si ces cas rapportés sont liés à l'hypertension sous-jacente, son traitement, ou à un effet spécifique du médicament.

Des cas d'œdème pulmonaire aigu ont été observés avec les inhibiteurs calciques, dont la nifédipine, utilisés comme agents tocolytiques pendant la grossesse (voir rubrique 4.8), en particulier en cas de grossesse multiple (jumeaux ou plus), avec la voie intraveineuse et/ou l'utilisation concomitante d'agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques.

### Allaitement

La nifédipine passe dans le lait maternel. La concentration de nifédipine dans le lait maternel est presque similaire à la concentration sérique de la mère. Pour les formulations de libération immédiate, l'on conseille de reporter l'allaitement ou le recueil du lait de 3 à 4 heures suivant l'administration du médicament afin de réduire l'exposition du nourrisson à la nifédipine (voir rubrique 4.4).

### Fertilité

Dans des cas isolés d'insémination in vitro, des antagonistes calciques, tels que nifédipine, ont engendré des altérations biochimiques réversibles au niveau des spermatozoïdes menant à des troubles de la fonction spermatozoïdaire. Chez les hommes connaissant des échecs répétés d'une insémination in vitro, il y a lieu de considérer l'implication possible d'un traitement par antagoniste calcique, tel que la nifédipine, si aucune autre cause ne peut être déterminée.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les réactions au médicament, variant en intensité en fonction de l'individu, peuvent diminuer l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine (voir rubrique 4.8). Ceci est particulièrement le cas au début du traitement, lors d'un changement de médicament et en cas d'utilisation simultanée d'alcool.

## **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables basés sur des études contrôlées par placebo avec la nifédipine sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ils ont été classés selon les catégories de fréquence CIOMS III et émanent de la base de données des essais cliniques (nifédipine n=2661, placebo n=1486, situation au 22 février 2006) et de l'étude ACTION (nifédipine n=3825, placebo n=3840). Les effets indésirables classés comme «fréquents» présentaient une fréquence inférieure à 3%, à l'exception de l'œdème (9,9%) et des céphalées (3,9%).

Le tableau ci-dessous présente un aperçu des fréquences des effets indésirables rapportés pour les produits contenant de la nifédipine. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies comme suit: fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) et rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Les effets indésirables uniquement observés après la mise sur le marché, dont la fréquence n'a pas pu être évaluée, figurent dans la colonne «fréquence indéterminée».

Description clinique	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				Agranulocytose, leucopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>		Réaction allergique, œdème allergique/ angioedème (y compris œdème du larynx, pouvant menacer le pronostic vital)	Prurit, urticaire, éruption cutanée	Réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes
<b>Affections psychiatriques</b>		Réactions anxieuses, troubles du sommeil		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				Hyperglycémie
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Etourdissements, migraine, vertiges, tremblement	Paresthésie/ dysesthésie	Hypoesthésie, somnolence,
<b>Affections oculaires</b>		Troubles de la vue		Douleur oculaire
<b>Affections cardiaques</b>		Tachycardie, palpitations		Douleur thoracique (angine de poitrine)
<b>Affections vasculaires</b>	Œdème (y compris œdème périphérique), vasodilatation	Hypotension, syncope		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Saignements de nez, nez bouché		Dyspnée, oedème pulmonaire*
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Constipation	Douleurs gastro-intestinales et abdominales, nausées,	Hyperplasie gingivale	Bézoard, dysphagie, occlusion intestinale, ulcère

		dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale		intestinal, vomissements, insuffisance du sphincter gastro- œsophagien
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Elévation passagère des enzymes hépatiques		Ictère
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Erythème		Nécrolyse épidermique toxique, photosensibilité (réaction allergique), purpura perceptible
<b>Affections musculo- squelettiques et systémiques</b>		Crampes musculaires, articulations gonflées		Arthralgie, myalgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Polyurie, dysurie		
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		Troubles d'érection		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Malaise	Douleur non spécifique, frissons		

\* des cas ont été signalés lors d'une utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (voir rubrique 4.6)

Chez les patients dialysés présentant une hypertension maligne et une hypovolémie, une baisse marquée de la tension artérielle peut survenir suite à une vasodilatation.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be).

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Dans le cas d'une intoxication sévère par nifédipine, les symptômes suivants ont été rapportés: Troubles de la conscience allant jusqu'au coma, chute de la tension artérielle, arythmies tachycardiques/bradycardiques, hyperglycémie, acidose métabolique, hypoxie, choc cardiogénique avec œdème pulmonaire.

### Traitement

En ce qui concerne le traitement, la priorité doit être accordée à l'élimination de la substance active et à la restauration d'un état cardiovasculaire stable.

Après une prise orale, un lavage gastrique à fond est indiqué, associé si nécessaire à une irrigation de l'intestin grêle.

En particulier dans le cas d'intoxication par des formulations de nifédipine à libération retardée, telles que Nifedipine Retard EG, l'élimination doit être la plus complète possible, y compris de l'intestin grêle, afin de prévenir toute absorption ultérieure inévitable de la substance active.

L'hémodialyse ne présente aucun intérêt car la nifédipine n'est pas dialysable; une plasmaphérèse est toutefois recommandée (forte liaison aux protéines plasmatiques, volume de distribution relativement faible).

Les arythmies bradycardiques peuvent être traitées de façon symptomatique par des bêtasymphomimétiques, et en cas de menace du pronostic vital, il est recommandé de poser temporairement un stimulateur cardiaque.

L'hypotension résultant d'un choc cardiogénique et d'une vasodilatation artérielle peut être traitée par du calcium (10-20 ml d'une solution de gluconate de calcium à 10% en perfusion intraveineuse lente, à répéter si nécessaire). La calcémie peut ainsi atteindre la limite supérieure de la normale ou dépasser légèrement celle-ci. Si l'administration de calcium n'induit pas une augmentation suffisante de la tension artérielle, des sympathomimétiques vasoconstricteurs, tels que la dopamine ou la noradrénaline, peuvent être administrés en sus. La posologie de ces médicaments sera exclusivement déterminée par l'effet obtenu.

L'administration complémentaire de liquide ou de produits d'expansion volémique doit s'effectuer avec prudence, en raison du risque de surcharge cardiaque.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: antagonistes calciques sélectifs, code ATC: C08CA05.

La nifédipine, substance active de Nifedipine Retard EG comprimés à libération prolongée, fait partie de la classe des dihydropyridines antagonistes calciques (calcium entry-blockers). La nifédipine inhibe l'influx des ions calciques notamment dans les cellules myocardiques et dans les cellules des muscles lisses des artères coronaires et des vaisseaux périphériques.

Il résulte de ce mécanisme d'action de base:

1. Au niveau des études animales: une réduction directe des besoins en oxygène du myocarde par une action sur les processus métaboliques consommateurs d'énergie dans la cellule myocardique. Par inhibition de l'influx calcique la consommation de l'ATP se trouve limitée, les besoins en phosphates énergétiques réduits et l'oxygène économisé.
2. Chez l'homme: une réduction des besoins en oxygène du myocarde par une diminution de la résistance périphérique; la dilatation des vaisseaux sanguins périphériques provoque un effet antihypertenseur et une réduction de la postcharge.
3. Chez l'homme: dilatation coronaire, inhibition des spasmes coronariens et amélioration poststénotique de la perfusion, surtout dans les régions extramurales, extrêmement sensibles à l'artériosclérose.
4. Au niveau des études animales: une action cardio-protectrice, une protection du cœur vis-à-vis de dommages fonctionnels et structuraux par prévention d'une accumulation calcique intracellulaire et de l'épuisement de l'ATP des fibres myocardiques.

La nifédipine a donc d'une part une puissante action antihypertensive par la réduction des résistances vasculaires périphériques et d'autre part une puissante action antiangineuse caractérisée par une importante diminution de la fréquence, de l'intensité et de la durée des crises angineuses.

La nifédipine diminue également la consommation de nitroglycérine, normalise ou améliore les signes ischémiques à l'E.C.G. et entraîne une augmentation considérable de la tolérance à l'effort du patient.

Aux doses thérapeutiques, la nifédipine n'a pas d'action cardiodéprimante (inotrope négative), mais présente plutôt un léger effet inotrope positif (excepté lors de l'administration intracoronaire).

Une étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo et menée en double aveugle (ACTION), dotée d'une période de suivi de 5 ans et incluant 7665 patients atteints d'un angor stable, a examiné les résultats cliniques de la nifédipine CR vs placebo dans le but de déterminer le meilleur traitement standard.

Le critère d'évaluation principal (critère combiné incluant le nombre de décès, toutes causes confondues, la prévention de l'infarctus du myocarde aigu, de l'angor réfractaire aigu, des nouvelles insuffisances cardiaques manifestes, des AVC débilissants et des revascularisations périphériques) ne différait pas entre le groupe de patients sous nifédipine CR (n=3825) et le groupe placebo (n=3840) (P=0,54).

Une analyse d'un sous-groupe préalablement défini de 3997 patients angoreux présentant également une hypertension initiale a montré que la nifédipine CR a induit une réduction significative de 13% du critère d'évaluation principal relatif à l'efficacité.

La sécurité de la nifédipine CR a été démontrée par le fait que le critère d'évaluation principal relatif à la sécurité (critère combiné incluant le nombre de décès, toutes causes confondues, le nombre d'infarctus du myocarde aigus et d'AVC débilissants) était comparable dans les deux groupes (P=0,86).

La nifédipine CR a eu un effet positif sur deux des trois critères d'évaluation secondaires définis au préalable. Le critère combiné incluant le nombre de décès, la fréquence des accidents cardiovasculaires majeurs, la revascularisation et la pratique d'angiographies coronaires a diminué de 11% (P=0,0012). Cette diminution résultait principalement de la nécessité nettement réduite de pratiquer des angiographies coronaires.

Le nombre d'angiographies coronaires pratiquées en tant que premier événement était inférieur de 150 dans le groupe nifédipine par rapport au groupe placebo. Le nombre total d'incidents cardiovasculaires a baissé de 9% (P=0,027), essentiellement en raison du besoin moins fréquent d'interventions coronariennes percutanées et de chirurgies de pontage. Au total, 89 procédures en moins ont été pratiquées dans le groupe nifédipine par rapport au groupe placebo.

L'analyse du troisième critère d'évaluation secondaire (incidents cardiovasculaires majeurs) n'a pas révélé de différence entre les deux groupes (P=0,26).

### Population pédiatrique

Des informations limitées comparant la nifédipine et d'autres antihypertenseurs sont disponibles pour l'hypertension aiguë et l'hypertension chronique, pour différentes formulations et différentes posologies. Les effets antihypertenseurs de la nifédipine ont été démontrés, mais les recommandations posologiques, la sécurité à long terme et l'effet sur le résultat cardiovasculaire ne sont pas encore établis. Des formes galéniques pédiatriques manquent.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La substance active de Nifedipine Retard EG comprimés à libération prolongée (nifédipine) est résorbée à raison de 90% ou parfois davantage et présente une biodisponibilité élevée (40 - 60%). Dans le tractus gastro-intestinal, la majeure partie de la substance est résorbée au niveau de l'intestin grêle.

### Biotransformation/Élimination

La demi-vie de la nifédipine est courte (environ 2 – 4 heures). De plus, il n'y a pas d'accumulation de substance active inchangée lors d'un traitement de longue durée. Tant la substance active de Nifedipine Retard EG comprimés à libération prolongée que ses métabolites inactifs sont pour la plus grande partie liés aux protéines sériques (pour 99% à l'albumine). Les fractions non liées aux protéines sériques se distribuent rapidement dans les organes et les tissus.

La substance active de Nifedipine Retard EG comprimés à libération prolongée est presque complètement métabolisée dans l'organisme; seules les traces de la substance inchangée sont éliminées par voie rénale. Les métabolites se retrouvent dans les urines et le sérum. Ils n'ont pas d'action pharmacologique. La fraction, non éliminée par voie rénale, est excrétée par voie hépatique et biliaire dans les selles.

### Caractéristiques du comprimé

L'action de Nifedipine Retard EG comprimés à libération prolongée repose sur une libération très lente de la substance active. De ce fait, la forte élévation initiale des concentrations de cette substance est évitée et les effets secondaires deviennent moins probables. Grâce aux propriétés galéniques de ces comprimés, la durée d'action est prolongée jusqu'à 24 heures après l'administration.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

### Toxicologie de reproduction

La nifédipine s'est révélée tératogène chez le rat, la souris et le lapin, causant entre autres des malformations des doigts et des extrémités, une fissure palatine, une fissure sternale et des malformations au niveau des côtes. Les malformations des doigts et des extrémités peuvent être provoquées par une mauvaise circulation sanguine de l'utérus, mais ont également été observés chez les animaux traités par nifédipine à la fin de l'organogenèse uniquement.

L'administration de nifédipine a été associée à divers effets embryotoxiques, foetotoxiques et toxiques pour le placenta, y compris à des fœtus immatures (rats, souris, lapins), des petits placentas, des chorions villi (singes) sous-développés, la mort d'un embryon et fœtus (rats, souris, lapins) et une grossesse prolongée/ diminution de la survie néonatale (rats; n'a pas été évalué chez d'autres espèces). A l'obtention d'une exposition systémique suffisamment élevée, un risque pour l'homme ne peut être exclu. Cependant, toutes les posologies associées aux effets tératogènes, embryotoxique ou foetotoxique chez les animaux étaient toxiques pour la mère et égalaient plusieurs fois la dose maximale recommandée pour l'homme (voir rubrique 4.6).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Povidone

Lactose monohydraté

Carbomère 974 P

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Hypromellose (E464)

Talc

Eudragit "E"

Dioxyde de titane (E171)

Résumé des caractéristiques du produit

Oxyde de fer rouge (E172)  
Macrogol 4000

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine extérieur à l'abri de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîtes de 7, 14, 28, 56, 84, 98 comprimés à libération prolongée en PVC-PVDC / Alu-PVDC – plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Nifedipine Retard EG 30 mg: BE415615  
Nifedipine Retard EG 60 mg: BE415624

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 18 novembre 1997  
Date de dernier renouvellement: 13 mars 2012

## **10. DATE DE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 12/2018  
Date de mise à jour du texte: 09/2018