ANSM - Mis à jour le : 14/06/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NIFEDIPINE VIATRIS L.P. 30 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nifédipine..... 30 mg

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée.

Excipient(s) à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle.
- Traitement préventif de l'angor stable, en association avec un traitement bêtabloquant.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension artérielle

1 comprimé par jour à 30 mg. Chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée à cette posologie, l'augmentation de la dose à 60 mg en une seule prise ou l'association de 30 mg de nifédipine à un bêtabloquant ou à une autre classe thérapeutique peuvent être envisagées.

Traitement préventif de l'angor

La posologie initiale est de 1 comprimé par jour à 30 mg ; cette posologie peut être portée à 60 mg par jour en une seule prise.

Les comprimés doivent être pris à 24 heures d'intervalle, tous les jours à la même heure et de préférence le matin, à jeun ou non (voir rubrique 5.2).

Les comprimés ne doivent pas être coupés et sont à avaler sans croquer avec un verre d'eau. Le jus de pamplemousse doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Mode d’administration

Voie orale.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de NIFEDIPINE VIATRIS L.P. 30 mg n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sur l'utilisation de la nifédipine dans l'hypertension artérielle sont décrites en rubrique 5.1.

Patient âgé (> 65 ans)

La biodisponibilité de la nifédipine est augmentée chez les personnes âgées. Cependant, d'après les données de pharmacocinétique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire avec NIFEDIPINE VIATRIS L.P. 30 mg dans cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, une surveillance étroite ainsi qu'une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données cliniques chez l'insuffisant rénal. NIFEDIPINE VIATRIS L.P. 30 mg, doit être administré avec prudence chez ces patients.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- infarctus du myocarde datant de moins de 1 mois,
- angor instable (voir rubrique 4.4),
- choc cardiovasculaire (voir rubrique 4.4),
- en association avec le diltiazem (voir rubrique 4.5),
- en association avec la rifampicine (voir rubrique 4.5),
- chez les patients ayant subi une iléostomie après proctocolectomie.

Ce médicament est généralement déconseillé :

- pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

La prise de ce médicament avec la ciclosporine ou le dantrolène administré par perfusion est déconseillée (voir rubrique 4.5).

La nifédipine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente le nécessite. La nifédipine doit être réservée aux femmes ayant une hypertension sévère et qui ne répondent pas aux traitements standards (voir rubrique 4.6).

L'utilisation de la nifédipine pendant l'allaitement n'est pas recommandée car la nifédipine est excrétée dans le lait maternel et les effets d'une absorption orale de faibles quantités de nifédipine ne sont pas connus (voir rubrique 4.6).

Une surveillance étroite de la pression artérielle doit être exercée, même lorsque la nifédipine est administrée avec du sulfate de magnésium par voie I.V., en raison de la possibilité d'une chute excessive de la pression artérielle qui pourrait nuire à la mère et au fœtus.

Précautions d'emploi

Association aux bétabloquants : chez le coronarien, l'instauration du traitement par NIFEDIPINE VIATRIS L.P. 30 mg requiert un traitement concomitant par bêtabloquant à dose efficace. Elle se fera sous surveillance médicale particulière, chez les sujets en insuffisance cardiaque latente (voir rubrique 4.5).

La prudence est recommandée chez les patients dans des conditions hémodynamiques précaires (hypovolémie, hypotension sévère avec pression systolique inférieure à 90 mmHg, collapsus, dysfonctionnement systolique sévère du ventricule gauche, insuffisance cardiaque cliniquement significative, sténose aortique sévère).

La nifédipine n'affecte pas la conduction cardiaque. Cependant, par référence aux autres antagonistes calciques, la prudence s'impose en cas de dysfonctionnement sinusal et d'anomalie de la conduction.

En cas de constipation sévère, il est conseillé d'administrer des lubrifiants pour éviter l'aggravation excessive de la constipation.

Comme avec toute forme de comprimé osmotique, la prudence est recommandée chez les patients présentant une sténose gastro-intestinale sévère. Des cas isolés d'obstruction intestinale chez des patients sans antécédent de troubles gastro-intestinaux ont été décrits, principalement du fait de la formation d'un bézoard.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, une surveillance étroite ainsi qu'une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2). Par conséquent, la nifédipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Pour une utilisation chez les populations particulières voir rubrique 4.2.

Lors de la réalisation d'examens radiologiques avec des produits de contraste, NIFEDIPINE VIATRIS L.P. 30 mg peut entrainer des faux positifs (images lacunaires interprétées comme des polypes).

Ce médicament 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

La nifédipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, présent dans la muqueuse intestinale et dans le foie. Les médicaments qui inhibent ou induisent ce système enzymatique

sont donc susceptibles de modifier l'effet de premier passage hépatique ou la clairance de la nifédipine (voir rubrique 4.4).

Il faut tenir compte de l'importance et de la durée des interactions potentielles lors de la prise concomitante de nifédipine avec les médicaments listés ci-dessous.

Associations contre-indiquées

+ Diltiazem

Augmentation importante des concentrations de nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem, avec risque d'hypotension sévère.

+ Rifampicine

La rifampicine induit fortement le cytochrome P450 3A4. En cas de co-administration avec la rifampicine, la biodisponibilité et donc l'efficacité de la nifédipine sont nettement réduites. L'utilisation de la nifédipine en association avec la rifampicine est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie après l'arrêt du traitement par la rifampicine devront être envisagées.

En cas de co-administration de nifédipine avec les inhibiteurs faibles à modérés du cytochrome P450 3A4 suivants, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

Associations déconseillées

+ Antibiotiques de la classe des macrolides (ex. érythromycine)

Aucune étude d'interaction entre la nifédipine et les antibiotiques de la classe des macrolides n'a été réalisée. Il a été établi que certains macrolides inhibent le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme d'autres médicaments. C'est pourquoi la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques en nifédipine ne peut être exclue en cas de co-administration (voir rubrique 4.4).

L'azithromycine, bien que structurellement apparentée à la classe des macrolides, n'inhibe pas le CYP3A4.

+ Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir)

Aucune étude portant sur les interactions potentielles entre la nifédipine et les inhibiteurs de la protéase du VIH n'a été réalisée. Les médicaments de cette classe sont connus pour inhiber le cytochrome P450 3A4. De plus, il a été démontré in vitro que les médicaments de cette classe inhibent le métabolisme de la nifédipine, dans lequel intervient le cytochrome P450 3A4. En cas de co-administration avec la nifédipine, une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques de nifédipine due à une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de l'élimination ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).

+ Ciclosporine

Risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies.

Utiliser une autre dihydropyridine.

+ Dantrolène administré par perfusion

Chez l'animal des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse.

Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Fluoxétine

Aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et la fluoxétine n'a été réalisée. Il a été montré in vitro que la fluoxétine inhibe le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme de la nifédipine. C'est pourquoi une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine ne peut pas être exclue en cas d'administration concomitante de fluoxétine.

+ Néfazodone

Aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et la néfazodone n'a été réalisée. La néfazodone est connue pour inhiber le cytochrome P450 3A4, qui intervient dans le métabolisme d'autres médicaments. C'est pourquoi une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine ne peut pas être exclue en cas d'administration concomitante de néfazodone.

+ Quinupristine/dalfopristine

L'administration concomitante de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de nifédipine.

+ Acide valproïque

Aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nifédipine et l'acide valproïque n'a été réalisée. Etant donné qu'il a été montré que l'acide valproïque augmente les concentrations plasmatiques de la nimodipine (un inhibiteur calcique structurellement similaire) par inhibition enzymatique, une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine et donc une augmentation de l'efficacité ne peuvent être exclues.

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Phénytoïne

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage (en particulier neurologiques). Mécanisme invoqué : déplacement de la fixation protéique de la phénytoïne et inhibition de son métabolisme.

Surveillance clinique et réduction des doses de phénytoïne dès l'apparition des signes de surdosage. Contrôler les concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Majoration des effets indésirables de la nifédipine, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé.

Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

+ Cimétidine

Augmentation de l'effet hypotenseur de la nifédipine par inhibition de son métabolisme hépatique par la cimétidine.

Surveillance clinique accrue ; adapter la posologie de la nifédipine pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

+ Antifongiques azolés (i.e. itraconazole, kétoconazole)

Aucune étude formelle d'interaction entre la nifédipine et les antifongiques azolés n'a été réalisée. Les antifongiques azolés sont connus pour inhiber le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, une augmentation significative de la biodisponibilité systémique de la nifédipine ne peut être exclue lors qu'elle est administrée avec un antifongique azolé, en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique (voir la rubrique 4.4).

En cas de prise concomitante, il existe un risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la nifédipine.

Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la nifédipine doivent être mises en place pendant le traitement par l'antifongique azolé et après son arrêt.

+ Médicaments antiépileptiques inducteurs du cytochrome P450 3A4 tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et la fosphénytoïne

En cas de co-administration avec la nifédipine, une diminution de la biodisponibilité et de l'efficacité de la nifédipine est observée par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Dans ce cas, une surveillance clinique s'impose et une adaptation éventuelle de la posologie de la nifédipine doit être envisagée pendant le traitement par l'inducteur (augmentation de la dose) et après son arrêt (diminution de la dose).

Associations à prendre en compte

+ Médicaments abaissant la pression artérielle : diurétiques, bétabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes du récepteur à l'angiotensine II, autres inhibiteurs calciques, alpha-bloquants (y compris à visée urologique), inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), alpha-méthyldopa, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Cisapride

L'administration concomitante de cisapride et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la nifédipine.

+ Bétabloquants (sauf esmolol)

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée. La présence d'un traitement bétabloquant peut minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive et démasquer un effet inotrope négatif pouvant s'ajouter à celui du bétabloquant.

En cas d'insuffisance cardiaque traitée par bétabloquant (bisoprolol, carvédilol, métoprolol ou nébivolol), l'administration concomitante de nifédipine impose une surveillance étroite du patient, en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, dans des cas isolés.

+ Digoxine

L'administration concomitante de nifédipine et de digoxine peut conduire à une diminution de la clairance de la digoxine et entrainer ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine. Par précaution, l'apparition des signes d'un surdosage en digoxine doit être surveillée et, si nécessaire, la dose du glycoside doit être réduite en tenant compte de la concentration plasmatique de la digoxine.

+ Quinidine

Dans des cas individuels, lorsque la nifédipine et la quinidine ont été administrées simultanément, une réduction des concentrations plasmatiques de la quinidine a été observée tandis qu'après l'arrêt de la nifédipine, une nette augmentation des concentrations plasmatiques de la quinidine a été observée. Pour cette raison, lorsque la nifédipine est administrée en association à la quinidine ou interrompue, un suivi de la concentration plasmatique de quinidine et, le cas échéant, un ajustement de la dose de quinidine sont recommandés. Certaines études ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine en cas de co-administration de ces deux médicaments, tandis que d'autres n'ont pas observé une modification de la pharmacocinétique de la nifédipine.

Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée attentivement, si la quinidine est ajoutée à un traitement existant par la nifédipine. Si nécessaire, la dose de nifédipine doit être diminuée.

+ Tacrolimus

Il a été démontré que le tacrolimus est métabolisé par le cytochrome P450 3A4. Des données récemment publiées indiquent que la dose de tacrolimus doit être réduite dans certains cas, en cas d'association avec la nifédipine. En cas de co-administration de ces deux médicaments, les concentrations plasmatiques de tacrolimus doivent être surveillées et, si nécessaire, une réduction de la dose de tacrolimus doit être envisagée.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement de substitution) et minéralocorticoïdes

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante de nifédipine et de jus de pamplemousse augmente donc les concentrations plasmatiques et prolonge l'effet de la nifédipine en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de la clairance. Par conséquent, l'effet antihypertenseur peut être augmenté. Suite à une consommation régulière de jus de pamplemousse, cet effet peut persister au moins jusqu'à 3 jours après la dernière consommation de jus de pamplemousse.

Pendant le traitement par la nifédipine, il faut donc éviter de consommer des pamplemousses/du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.2).

Autres formes d'interactions

La nifédipine peut fausser le dosage de l'acide vanylmandélique urinaire (VMA) en augmentant les valeurs spectrophotométriques. La mesure par HPLC n'est cependant pas affectée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La nifédipine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente le nécessite. La nifédipine doit être réservée aux femmes ayant une hypertension sévère et qui ne répondent pas aux traitements standards.

Il n'existe pas d'études bien contrôlées chez la femme enceinte. Les données disponibles sont insuffisantes pour écarter la possibilité d'effets délétères chez le fœtus et le nouveau-né. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un risque embryotoxique, fœtotoxique et tératogène de la nifédipine. Les données cliniques disponibles n'ont pas mis en évidence de risque prénatal spécifique, mais on a observé une augmentation des cas d'asphyxie périnatale, des césariennes ainsi que de l'incidence des prématurités et des retards de croissance intra-utérine. L'imputabilité de ces effets à l'hypertension sous-jacente, à son traitement ou à un effet spécifique du médicament n'a pas pu être établie.

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 est excrétée dans le lait maternel. La concentration en nifédipine dans le lait est presque comparable à la concentration dans le sérum de la mère. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter, si cela est possible, l’administration de ce médicament chez la femme qui allaite.

Fertilité

Des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été rapportées chez quelques patients sous antagonistes calciques.

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

Des réactions au médicament, variables d'un individu à l'autre, peuvent altérer la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, plus particulièrement au début ou en cas de modification du traitement ainsi qu'en association à l'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les risques d’hypotension et/ou de décompensation d’une insuffisance cardiaque devront faire l’objet d’une attention particulière.

Les effets indésirables décrits dans les études contrôlées contre placebo évaluant l’effet de la nifédipine sont présentés ci-dessous par catégorie de fréquence CIOMS III (base de données d'études cliniques : nifédipine n = 2 661 ; placebo n = 1 486 ; état en date du 22 février 2006 ; et étude ACTION : nifédipine n = 3 825 ; placebo n = 3 840) :

Les effets indésirables considérés comme « fréquents » ont été observés avec une incidence inférieure à 3%, à l’exception des œdèmes (9.9%) et des céphalées (3.9%).

La fréquence des effets indésirables rapportés avec les produits contenant de la nifédipine est résumée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sécurité.

Les fréquences sont définies comme suit :

Fréquent : ? 1/100 à 1/10,

Peu fréquent : ? 1/1 000 à 1/100

Rare : ? 1/10 000 à 1/1 000.

Les effets indésirables identifiés uniquement au cours de la surveillance post-commercialisation et pour lesquels la fréquence ne peut être estimée sont classés sous la rubrique « fréquence indéterminée ».

Système classe – organe (MedDRA)	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterm**
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocy Leucopéni

Affections du système immunitaire		Réaction allergique Œdème de Quincke/angio-œdème (y compris œdème laryngé[1])	Prurit Urticaire Eruption cutanée	Réaction anaphylact anaphylact
Affections psychiatriques		Nervosité Insomnie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperglycé
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges Migraine Sensations ébrieuses Tremblements	Paresthésie/Dysesthésie Syndrome extrapyramidal	Hypoesthé Somnolenc
Affections oculaires		Troubles de la vision (essentiellement vision floue ou baisse de la vision)		Douleurs oculaires
Affections cardiaques		Tachycardie Palpitations		Douleur thoracique (angor)
Affections vasculaires	Œdème (incluant œdème périphérique) Vasodilatation	Hypotension artérielle Syncope		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Epistaxis Congestion nasale		Dyspnée Œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Constipation	Douleurs gastro-intestinales et abdominales Nausées Dyspepsie Flatulence Sécheresse buccale	Hyperplasie gingivale	Bézoard Occlusion intestinale Vomissem Œsophagit liée à une insuffisanc sphincter gastro? œsophagie

Affections hépatobiliaires		Augmentation transitoire des transaminases hépatiques ou de la bilirubine	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Erythème Purpura	Nécrolyse épidermiqu toxique Réaction d photosensi
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Crampes musculaires Gonflement inflammatoire des articulations	Arthralgie Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Polyurie Dysurie	
Affections des organes de la reproduction et du sein		Dysfonction érectile	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise Asthénie ou Fatigue	Frissons Douleurs aspécifiques	

[1]pouvant mettre en jeu le pronostic vital

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

Chez des patients dialysés atteints d'hypertension maligne et d'hypovolémie, la vasodilatation peut entraîner une chute tensionnelle notable.

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 système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes suivants sont observés en cas de surdosage :

Une hypotension, des troubles du rythme cardiaque à type de bradycardie/tachycardie, un choc cardiogénique avec œdème pulmonaire, une hyperglycémie, une acidose métabolique, une

hypoxie, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Prise en charge

En cas de surdosage, la priorité est basée sur l'élimination de la substance active et la restauration d'une stabilité cardiovasculaire.

Après une ingestion orale du produit, un lavage gastrique minutieux est préconisé avec irrigation de l'intestin grêle si nécessaire et surveillance en unité de soins intensifs.

En particulier dans des cas d'intoxication avec les formes à libération prolongée, l'élimination doit être la plus complète possible, y compris au niveau de l'intestin grêle, afin d'éviter l'absorption prolongée de la substance active.

L'hémodialyse n'est pas utile, car la nifédipine n'est pas dialysable, cependant, une plasmaphérèse est envisageable (compte tenu de la fixation importante aux protéines plasmatiques et du volume de distribution relativement faible).

La bradycardie peut être traitée de façon symptomatique par l'administration de ?-sympathomimétiques ; la mise en place temporaire d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) est recommandée si ce trouble du rythme menace le pronostic vital.

L'hypotension résultant d'un choc cardiogénique et d'une vasodilatation artérielle peut être traitée par une perfusion de gluconate de calcium (10-20 ml d'une solution de gluconate de calcium à 10 % en administration IV lente, de façon répétitive si nécessaire).

Cette mesure risque d'accroître la calcémie jusqu'à la limite supérieure de la normale, voire même légèrement au-delà. Si les effets du calcium s'avèrent insuffisants, le traitement sera poursuivi par l'addition de sympathomimétiques vasoconstricteurs, tels que la dopamine ou la noradrénaline, à des posologies reposant uniquement sur les effets obtenus.

Veiller au maintien du rythme, de la conduction et du débit cardiaque. Une hypotension importante peut être contrôlée par perfusion IV prudente de tout mode d'expansion volémique en tenant compte du risque de surcharge hydrique.

Dans tous les cas informer de la prise concomitante de bétabloquants.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires, code ATC : C08CA05

La nifédipine est un antagoniste calcique appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle inhibe sélectivement, et à très faibles concentrations, l'entrée des ions calcium aux canaux voltage-dépendants de type L. Cette action s'exerce essentiellement sur le muscle lisse vasculaire et à moindre degré au niveau du muscle cardiaque.

La nifédipine diminue le tonus vasculaire artériel par ce mécanisme et entraîne une vasodilatation périphérique et coronaire. Dans des conditions normales de perfusion coronaire, la diminution de la post-charge engendrée par la nifédipine concourt à une diminution du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde, normal ou ischémique.

Grâce à leurs mécanismes d'action pharmacologique complémentaires, l'association de la nifédipine aux bêta-bloquants conduit à une synergie d'effet.

La vasodilatation périphérique s'accompagne :

- d'une augmentation de la compliance artérielle (distensibilité),

- d’une augmentation du diamètre artériel,

- d’une préservation, voire une augmentation des flux sanguins périphériques et des débits locorégionaux (rénal, cérébral).

En administration aiguë, la réduction de pression artérielle est corrélée aux taux plasmatiques de nifédipine.

En administration chronique, il n'a pas été observé de variation nette du système rénine-angiotensine-aldostérone, ni de prise de poids sous traitement prolongé ; ces éléments sont en faveur d'une absence de rétention hydrosodée.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction significative des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout sur l'ensemble du nycthémère. La réduction de la pression artérielle à la fin de l'intervalle thérapeutique (à la 24 ème heure), est de l'ordre de 80 % de la réduction observée au maximum de l'efficacité. Ce médicament n'entraîne généralement pas d'accélération de la fréquence cardiaque.

En dilatant les artères coronaires de l'endocarde et de l'épicarde, la nifédipine assure une augmentation des apports en oxygène au cœur.

L'augmentation du débit coronaire est particulièrement nette au niveau du myocarde non-ischémique et a été également démontrée au sein du myocarde ischémique, à condition toutefois que la pression de perfusion coronaire ne s'abaisse pas de façon excessive ; dans ce cas, un phénomène de vol coronaire peut se produire, entraînant une exacerbation paradoxale des crises angineuses. Ces exacerbations sont la conséquence de l'hypotension excessive (diminution du flux coronaire) et de la tachycardie réflexe (augmentation du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène). Elles sont atténuées avec cette forme à libération prolongée.

La vasodilatation des artères coronaires prévient et lève le spasme coronaire, spontané ou induit.

La nifédipine réduit la fréquence des crises angineuses et la consommation de dérivés nitrés ; elle augmente la durée de l'effort ainsi que le délai d'apparition de l'angor.

En inhibant l'entrée du calcium dans le myocyte cardiaque, la nifédipine est, comme les autres inhibiteurs calciques, inotrope négative. Cet effet est normalement neutralisé par la stimulation réflexe des systèmes sympathique et rénine-angiotensine, consécutive à la désactivation des baroréflexes.

Chez l'animal, selon le modèle utilisé, la nifédipine freine l'accumulation du cholestérol dans les parois de l'aorte et des artères de conduction ; elle diminue la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses.

Comme les autres antagonistes calciques, la nifédipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux des lipides plasmatiques.

Une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant la nifédipine GITS (dosage 30 ou 60 mg) à une association hydrochlorothiazide et amiloride (25/2.5 mg ou 50/5 mg), a porté sur 6321 patients hypertendus ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé et suivis de 3 à 4.8 ans. Le critère principal de jugement combinait la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus, l'AVC et l'insuffisance cardiaque. On a observé 6.3 % d'événements principaux dans le groupe nifédipine et 5.8 % dans le groupe diurétique (p = 0.34). Parmi les critères de jugement secondaires, les seules différences significatives concernaient l'infarctus fatal (nifédipine 0.5 %, diurétique 0.2 %, p = 0,017) et l'insuffisance cardiaque non fatale (nifédipine 0.8 %, diurétique 0.3%, p = 0,028).

Population pédiatrique

Les données de comparaison entre la nifédipine et les autres agents antihypertenseurs dans l'hypertension aiguë et l'hypertension à long terme sont limitées et concernent différentes formulations et différents dosages.

Les effets antihypertenseurs de la nifédipine ont été démontrés mais les recommandations posologiques, la tolérance et les effets cardiovasculaires à long terme n'ont pas été établis. Il n'existe pas de formes pédiatriques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration d'un comprimé osmotique, les concentrations plasmatiques de nifédipine s'élèvent progressivement pour atteindre un maximum entre la 6ème et la 8ème heure, et restent en plateau légèrement descendant jusqu'au-delà de la 24ème heure. On n'observe pas d'accumulation du produit après administration répétée, l'état d'équilibre étant atteint après 2 administrations avec un minimum de fluctuation des concentrations plasmatiques au cours des 24 heures.

La nifédipine est absorbée à plus de 90 %. En raison d'un effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique de la nifédipine administrée par voie orale est variable (de l'ordre de 45 % à 68 %).

La biodisponibilité du comprimé osmotique est sensiblement superposable à celle du comprimé à libération prolongée à l'état d'équilibre.

L'absorption de nifédipine n'est pas modifiée, que le comprimé osmotique soit pris à jeun ou non.

La fixation protéique est de 90 à 95 %.

Chez l'Homme, la nifédipine est presque entièrement métabolisée par oxydation, au niveau du foie, en métabolites inactifs qui sont éliminés principalement par les urines. 5 à 15% du produit sont éliminés dans les fèces. La nifédipine inchangée n'est retrouvée qu'à l'état de traces dans les urines (moins de 1 %).

Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques de nifédipine sont plus élevées que chez le patient jeune, sans traduction clinique. Il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie.

La nifédipine n'est pas dialysable.

Dans une étude comparant les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B) à ceux chez des patients présentant une fonction hépatique normale, la clairance orale de la nifédipine a été réduite en moyenne de 48 % (Child Pugh A) et 72 % (Child Pugh B). En conséquence, l'ASC et la C_{max} de la nifédipine ont augmenté en moyenne de 93 % et 64 % (Child Pugh A) et de 253 % et 171 % (Child Pugh B), respectivement, par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Les paramètres pharmacocinétiques de la nifédipine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

La nifédipine ne s'est pas montrée cancérogène dans une étude conventionnelle chez le rat.

Une diminution de la fertilité a été observée chez des rats recevant une dose 30 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'Homme.

L'administration de nifédipine a été associée à divers effets toxiques sur l'embryon, le placenta et le fœtus. Chez le rat, la souris et le lapin, il était notamment rapporté des effets tératogènes (anomalies digitales, fentes palatines, fentes sternales et des malformations costales), fœtotoxiques (hypotrophie fœtale), et embryo-fœtolétaux. Chez le singe, une hypotrophie placentaire avec villosités chorioniques sous-développées était également observée. Chez le rat,

on notait de plus une prolongation de la gestation et une diminution de la survie des nouveau-nés (non évalué dans les autres espèces). Les effets tératogènes, embryotoxiques ou fœtotoxiques, survenaient à des doses induisant également des effets toxiques chez les génitrices. Les doses associées à de tels effets, exprimées en mg/kg ou en mg/m^2 sont soit supérieures à la dose maximale recommandée chez l'Homme, soit inférieures mais dans le même ordre de grandeur.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : talc, povidone K30, lactose monohydraté, hypromellose (E464), carbomère 974p, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : copolymère basique de méthacrylate de butyle, dioxyde de titane (E171), macrogol 4000, oxyde de fer rouge (E172), talc, stéarate de magnésium, hypromellose (E464).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 50, 60, 84, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 368 919 5 1 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 368 920 3 3 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 368 922 6 2 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).

- 34009 368 923 2 3 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 373 828 4 7 : 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 373 829 0 8 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 567 050 9 2 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I