

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DU MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	Pharmamatch BV, Stationsweg Oost 281-D, 3931 ER Woudenberg, The Netherlands	International Pharmaceutical Services (IPS), Jozef Nellenslei 10, 2100 Deurne, Belgium	Nifedipine TEVA 30/60 mg retard	30 mg / 60 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas			Nifedipine Pharmamatch retard 30/60 mg	30 mg / 60 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Royaume Uni		Neolab Ltd., 57 High Street, Odiham, Hants, RG29 1LF United Kingdom	Neozipine XL 30/60 mg	30 mg / 60 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD 30/60 mg et des dénominations associées (voir annexe I)

À ce jour, les données limitées disponibles sur les grossesses exposées au cours du premier trimestre n'ont pas montré une augmentation de la fréquence des anomalies congénitales par rapport à la fréquence dans la population en général. En outre, l'utilisation de nifedipine peut s'avérer nécessaire pour traiter des femmes enceintes hypertendues. Dans certains cas, les autres solutions de traitement ne sont pas adaptées ou les antagonistes de calcium conviennent pour être inclus dans une combinaison de différents médicaments après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Dès lors, contre-indiquer nifedipine chez les femmes en âge de procréer, ce qui équivaut à le contre-indiquer dès le début du premier trimestre de la grossesse, reviendrait à réduire les possibilités chez cette population cible car nifedipine est un produit qui ne peut pas être considéré comme tératogène. Il est un fait qu'il existe des produits nifedipine sur le marché européen qui ne sont contre-indiqués ni chez la femme enceinte ni chez la femme en âge de procréer. En conclusion, l'avertissement relatif aux femmes en âge de procréer proposé par le demandeur à la rubrique 4.6 Grossesse et allaitement est pertinent et suffisant.

Un nombre limité de données indique que nifedipine est excrété dans le lait maternel humain en faibles concentrations. Il ne peut être exclu que cela puisse avoir des conséquences pour le nouveau-né. Néanmoins, le CHMP estime qu'il n'est pas justifié de contre-indiquer l'utilisation du médicament chez les mères qui allaitent. Dès lors, le texte proposé à la rubrique 4.6. du RCP, à savoir d'éviter l'allaitement pendant le traitement, le cas échéant, suffit.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque est favorable à l'avis selon lequel l'utilisation de nifedipine ne devrait pas être contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer ou chez les femmes qui allaitent.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- la saisine avait pour objectif de déterminer si nifedipine devait être contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer ou chez les femmes qui allaitent et de modifier le résumé des caractéristiques du produit à la lumière des données relatives à la sécurité disponibles
- le résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposés par le demandeur a été évalué sur la base de la documentation présentée, de la discussion scientifique au sein du comité et du nouveau texte proposé dans la directive mise à jour sur le résumé des caractéristiques du produit en date d'octobre 2005 ainsi que des derniers modèles CQD version 7

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles les résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice sont présentés à l'annexe III pour Pharmamatch Retard 30/60 mg et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 30 mg de nifédipine.

Excipients :

Dioxyde de titane (E171) : auxiliaire de coloration

Oxyde de fer rouge (E172) : auxiliaire de coloration

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée.

Comprimés ronds et biconvexes de couleur rouge pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique en monothérapie ou en association avec un traitement bêtabloquant.

Traitement de tous les niveaux d'hypertension artérielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Pour des effets optimaux, la posologie doit être adaptée en fonction des besoins individuels.

La dose initiale doit être augmentée progressivement selon les signes cliniques.

La posologie recommandée chez l'adulte est la suivante :

- *Angor stable chronique (angor d'effort) :*

La posologie initiale recommandée est d'un comprimé de 30 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée en fonction des besoins individuels jusqu'à un maximum de 90 mg une fois par jour.

- *Hypertension artérielle :*

La posologie initiale recommandée est d'un comprimé de 30 mg une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée en fonction des besoins individuels jusqu'à un maximum de 90 mg une fois par jour.

Les comprimés doivent être avalés entiers sans être croqués, mâchés ou écrasés. Les comprimés sont de préférence administrés le matin avec un verre d'eau (pas de jus de pamplemousse ; voir également la rubrique 4.5).

La durée du traitement est fixée par le médecin traitant.

Les patients arrêtant la prise d'un autre inhibiteur calcique pour passer à Nifedipine Pharmamatch retard doivent commencer le traitement à la posologie initiale recommandée de 30 mg une fois par jour. L'augmentation de la dose doit être envisagée ensuite après examen clinique.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique, une surveillance attentive est requise et, dans les cas sévères, une réduction de dose peut s'avérer nécessaire.

Insuffisance rénale :

L'ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Enfants et adolescents :

La nifédipine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents en raison de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la nifédipine ou à d'autres dihydropyridines, ou à l'un des excipients.
- Grossesse (voir rubrique 4.6).
- Choc cardiogénique, sténose aortique cliniquement prouvée, angor instable ou en cas d'infarctus du myocarde datant de moins d'un mois.
- traitement concomitant par la rifampicine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans certains cas exceptionnels, l'utilisation de nifédipine peut entraîner de graves symptômes d'angine de poitrine, probablement en raison d'une résorption rapide et d'une chute trop soudaine de la pression artérielle. Dans ce cas, le médecin traitant doit en être immédiatement informé et le traitement par nifédipine doit être arrêté.

La nifédipine peut aggraver le risque de *décompensation cardiaque* existante chez :

- les patients présentant une obstruction de la chambre de chasse, chez qui une augmentation du gradient de décompensation se produit parfois (par exemple, sténose aortique) (Voir rubrique 4.3) ;
- les patients présentant une décompensation cardiaque droite, chez qui survient dans certains cas une baisse du débit cardiaque, accompagnée d'une rétention hydrique accrue.

La nifédipine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une ischémie (menaçante) des doigts et/ou orteils, étant donné que ce phénomène peut s'aggraver en raison d'une diminution de la perfusion tissulaire due à une pression de perfusion diminuée. Chez les patients souffrant de diarrhée, le temps de séjour du comprimé dans le tractus gastro-intestinal, et de ce fait, la durée d'action, sont réduits.

Des symptômes d'obstruction pouvant se manifester chez les patients présentant une sténose gastro-intestinale sévère préexistante, Nifedipine Pharmamatch retard ne doit pas être administré à ces patients. Des symptômes d'obstruction ont également été observés chez les patients ne présentant aucune sténose gastro-intestinale diagnostiquée. Nifedipine Pharmamatch retard ne doit pas non plus être prescrit aux patients présentant une poche de Kock (iléostomie suivant une proctocolectomie).

Une attention toute particulière doit être prêtée en cas de pression artérielle très basse (hypotension sévère accompagnée d'une pression systolique inférieure à 90 mmHg).

Nifedipine Pharmamatch retard sera administré avec prudence chez les patients souffrant d'hypotension, en raison du risque de réduction de la pression artérielle. Tenir compte de la possibilité d'effet additif entraînant une hypotension posturale lorsque Nifedipine Pharmamatch retard est utilisé conjointement avec d'autres médicaments bêtabloquants et agents antihypertenseurs. Nifedipine Pharmamatch retard ne pourra pas empêcher les éventuels effets rebonds après l'arrêt d'un autre traitement antihypertenseur.

Nifedipine Pharmamatch retard ne doit pas être utilisé pour la prévention secondaire d'un infarctus du myocarde.

Nifedipine Pharmamatch retard ne doit pas être utilisé pour des crises d'angor aiguës.

La sécurité d'emploi en cas d'hypertension maligne n'est pas établie.

Les patients diabétiques prenant Nifedipine Pharmamatch retard doivent faire contrôler leur diabète. Chez les patients présentant une éventuelle hyperglycémie, la nifédipine doit être prescrite avec précaution.

Chez les patients sous dialyse souffrant d'hypertension maligne et d'hypovolémie, une réduction importante de la pression artérielle peut survenir.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Fécondation in vitro

Dans certains cas de fécondation *in vitro*, des inhibiteurs calciques comme la nifédipine ont été associés à des modifications biochimiques réversibles dans la section de la tête des spermatozoïdes susceptibles d'entraîner une altération de la fonction spermatique. Chez les hommes ne parvenant pas à avoir d'enfant par fécondation *in vitro*, et chez qui aucune autre explication ne peut être trouvée, les inhibiteurs calciques comme la nifédipine doivent être considérés comme des causes éventuelles.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La nifédipine est métabolisée par le système cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), qui est présent dans la muqueuse intestinale et le foie. Les médicaments connus pour inhiber ou induire cette enzyme peuvent ainsi altérer l'absorption (après une administration orale) ou l'élimination de la nifédipine.

Substances induisant le CYP3A4

Rifampicine

La rifampicine induit fortement le système CYP3A4. En cas de co-administration avec la rifampicine, la biodisponibilité de la nifédipine est considérablement réduite (baisse de 95 % de l'AUC) et de ce fait, son efficacité affaiblie. La co-administration de nifédipine avec la rifampicine est par conséquent contre-indiquée.

Phénytoïne

La phénytoïne induit le système CYP3A4. En cas de co-administration avec la phénytoïne, la biodisponibilité de la nifédipine est réduite (baisse de 70 % de l'AUC) et de ce fait, son efficacité affaiblie. Lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément, la réponse clinique à la nifédipine doit être surveillée et, si nécessaire, une augmentation de la dose de nifédipine envisagée. Si la dose de nifédipine est augmentée pendant la co-administration des deux médicaments, une réduction de la dose de nifédipine doit être envisagée lorsque le traitement par phénytoïne est interrompu.

Substances inhibant le CYP3A4

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse inhibe le système CYP3A4. La co-administration de jus de pamplemousse avec la nifédipine accroît les concentrations plasmatiques de nifédipine, en raison d'une diminution du métabolisme de premier passage. Par conséquent, l'effet de la nifédipine sur la diminution de la pression artérielle peut augmenter. Après une prise régulière de jus de pamplemousse, cet effet peut durer au moins trois jours après la dernière ingestion de jus de pamplemousse. La prise de jus de pamplemousse pendant un traitement par nifédipine est déconseillée (voir également la rubrique 5.2).

Cimétidine

En raison de l'inhibition du système CYP3A4, la cimétidine accroît la concentration plasmatique de nifédipine, et par conséquent l'effet antihypertenseur de la nifédipine peut être potentialisé. Ceci doit être envisagé pendant le traitement de l'hypertension.

Erythromycine, fluoxétine, inhibiteurs de la protéase et dérivés azolés

Aucune étude d'interaction clinique n'a été effectuée entre la nifédipine et les substances actives qui inhibent le système CYP3A4, telles que l'érythromycine, la fluoxétine, les inhibiteurs de la protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) et les dérivés azolés (kétoconazole, itraconazole et fluconazole). Certaines de ces substances, comme la fluoxétine, l'indinavir et le ritonavir, se sont avérées inhiber le métabolisme médié par le CYP3A4 de la nifédipine *in vitro*. La co-administration des médicaments mentionnés avec la nifédipine est susceptible d'entraîner une augmentation substantielle de la biodisponibilité de la nifédipine, en raison d'une diminution du métabolisme de premier passage et d'une baisse de l'élimination. En cas d'utilisation concomitante, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine envisagée.

Autres interactions avec la nifédipine

Carbamazépine, phénobarbital et acide valproïque

Certaines substances se sont avérées influencer la concentration plasmatique de l'inhibiteur calcique de structure apparentée nimodipine, soit par induction enzymatique (carbamazépine, phénobarbital) soit par inhibition enzymatique (acide valproïque). Par conséquent, une réduction ou une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine et de ce fait, une altération de l'efficacité, ne peuvent être exclues.

Médicaments antihypertenseurs

L'effet de la nifédipine sur la diminution de la pression artérielle peut être induit en cas de co-administration avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

En cas de co-administration de nifédipine avec des médicaments β -bloquants, le patient doit être attentivement suivi, dans la mesure où une hypotension sévère peut survenir. De plus, une insuffisance cardiaque peut se dégrader.

Quinidine

Certaines études révèlent des concentrations plasmatiques accrues de nifédipine en cas de co-administration avec la quinidine, alors que d'autres n'ont démontré aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la nifédipine. Si la quinidine est ajoutée à un traitement existant par nifédipine, la pression artérielle doit être attentivement surveillée. Si nécessaire, la posologie de la nifédipine doit être réduite (voir également la sous-rubrique « Effets de Nifedipine Pharmamatch retard sur d'autres substances actives »).

Quinupristine/Dalfopristine

L'administration simultanée de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine (augmentation de 33 % de la $C_{\max}$ par rapport à un placebo). En cas d'utilisation concomitante des deux médicaments, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine envisagée.

Diltiazem

Le diltiazem réduit la clairance de la nifédipine. Une attention toute particulière doit être prêtée lorsque les deux médicaments sont utilisés simultanément. Une réduction de la dose de nifédipine peut être envisagée.

Cisapride

L'administration simultanée de cisapride et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine. En cas d'utilisation concomitante des deux médicaments, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine envisagée.

Digoxine

L'administration simultanée de nifédipine et de digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine et, par conséquent, une augmentation du taux plasmatique de digoxine. A titre préventif, le patient doit être examiné afin d'identifier d'éventuels symptômes de surdosage de digoxine et, si nécessaire, une réduction du dosage des glycosides doit être envisagée, en tenant compte de la concentration plasmatique de digoxine.

Quinidine

Dans certains cas, l'utilisation concomitante avec la nifédipine a entraîné la suppression des taux sériques de quinidine ou, après l'arrêt du traitement par nifédipine, leur augmentation. Par conséquent, une surveillance des taux plasmatiques de quinidine est recommandée. Si nécessaire, un ajustement du dosage de quinidine est recommandé lorsque le traitement par nifédipine est commencé ou arrêté pendant un traitement par quinidine (voir également la sous-rubrique « Interactions d'autres médicaments avec Nifedipine Pharmamatch retard »).

Diurétiques

Lorsque la nifédipine est ajoutée à un traitement par diurétique, un effet salidiurétique temporaire induit peut survenir, et une hypokaliémie préexistante peut être induite.

Sulfate de magnésium intraveineux

Une attention toute particulière doit être prêtée lorsque la nifédipine est co-administrée avec du sulfate de magnésium intraveineux. Dans certains cas d'utilisation concomitante, un blocage neuromusculaire a été observé.

Tacrolimus

Le tacrolimus s'est avéré être métabolisé par le système cytochrome P450 3A4. Les données publiées montrent que dans certains cas, la dose de tacrolimus peut être réduite en cas d'administration avec la nifédipine. Lors de la co-administration des deux médicaments, les concentrations plasmatiques de tacrolimus doivent être surveillées et, si nécessaire, une réduction de la dose de tacrolimus envisagée.

Médicaments n'influençant pas Nifedipine Pharmamatch retard ou non influencés par Nifedipine Pharmamatch retard.

La co-administration de nifédipine avec 100 mg d'acide acétylsalicylique, de bénazépril, de candésartan cilexétel, de doxazosine, d'oméprazole, d'orlistat, de pantoprazole, de ranitidine, de rosiglitazone ou de triamterène/hydrochlorothiazide n'a aucune incidence sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

La co-administration de nifédipine avec 100 mg d'acide acétylsalicylique n'altère pas l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire ou le temps de saignement. Lorsqu'elle est utilisée de manière concomitante, la nifédipine n'a aucune incidence sur la pharmacocinétique du candésartan cilexétel, de la cérivastatine ou de l'irbésartan.

Autres types d'interactions

La nifédipine peut fausser l'augmentation des valeurs spectrophotométriques de l'acide vanillylmandélique urinaire. Cependant, les mesures HPLC ne sont pas affectées.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée pertinente n'existe quant à l'utilisation de la nifédipine chez les femmes enceintes. Les études sur les animaux ont démontré une toxicité de la reproduction, à savoir une embryotoxicité et des effets tératogènes à des doses toxiques pour la mère. La nifédipine est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

La nifédipine ne doit pas être utilisée par les femmes ayant un désir de grossesse dans un proche avenir (voir rubrique 4.4).

Utilisation chez les femmes allaitantes

La nifédipine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités mais son effet pharmacologique sur le nouveau-né n'a pas été déterminé. Cependant, il est recommandé, par mesure de précaution, d'arrêter l'allaitement.

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

Chez les patients souffrant d'étourdissements, de céphalées, de fatigue ou de nausées, un temps de réaction altéré peut affecter l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Ces symptômes se manifestent principalement au début du traitement, en cas de changement de médication ou en cas d'absorption concomitante d'alcool.

4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est classée de la manière suivante : très fréquent (>10 %) ; fréquent (1 à 10 %) ; peu fréquent (0,1 à 1 %) ; rare (0,01 à 0,1 %) ou très rare avec la présence de cas isolés (<0,01 %).

Les réactions secondaires sont souvent liées à la dose et surviennent dans la majeure partie des cas au cours des deux premières semaines suivant le début du traitement.

Troubles cardiovasculaires :

- *Très fréquents* : œdème périphérique, bouffée congestive (érythrose faciale).
- *Fréquents* : angor en cas de sevrage brusque de nifédipine, fréquence accrue ou évolution défavorable de l'angor, aggravation de l'ischémie myocardique, à savoir infarctus du myocarde, palpitations (tachycardie – accélération du pouls), insuffisance cardiaque congestive, hypotension, hypotension orthostatique.
- *Peu fréquents* : arythmies ventriculaires, troubles de la conduction, exacerbation des arythmies supraventriculaires, réduction du débit sanguin digital chez les patients atteints du syndrome de Raynaud.
- *Très rares* : œdème pulmonaire, syncope, blocage cardiaque.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

- *Très rare* : œdème pulmonaire

Troubles gastro-intestinaux :

- *Fréquents* : constipation, nausées.
- *Peu fréquents* : reflux œsophagien chez les patients souffrant de sclérose systémique, d'hépatite allergique, augmentation de la pression portale chez les patients atteints de cirrhose alcoolique du foie, augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- *Rares* : bézoards, hyperplasie gingivale après un traitement à long terme qui disparaît complètement lors de l'arrêt de la nifédipine.

Troubles du système nerveux :

- *Peu fréquents* : paresthésie des extrémités (bras et jambes), tremblement des doigts.
- *Très rare* : dépression.

Troubles du système sanguin et lymphatique :

- *Très rares* : anémie aplasique, augmentation de la kaliémie lorsque la nifédipine est combinée à du propranolol.

Troubles endocriniens :

- *Rare* : gynécomastie chez les hommes âgés de plus de 50 ans ; réversible lors de l'arrêt du traitement.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

- *Rare* : éruption cutanée.
- *Très rares* : dermatite exfoliative, syndrome de Steven-Johnson, érythème multiforme, urticaire, érythème pigmenté fixe, pemphigus, phototoxicité.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :

- *Rare* : crampes musculaires.

Troubles des organes de reproduction et des seins :

- *Peu fréquent* : endomètre atrophique.
- *Très rares* : énurésie nocturne, détérioration aiguë réversible de la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Troubles oculaires :

- *Peu fréquents* : réactions oculaires telles que douleur oculaire, troubles temporaires de la vue.

Troubles auditifs et labyrinthiques

- *Très rares* : œdème périorbitaire, acouphène.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :

- *Très fréquents* : céphalée, vertige, sensations ébrieuses, sensation de pression dans la tête.
- *Fréquents* : étourdissement, fatigue.
- *Peu fréquent* : fièvre lors des premiers jours suivant le début du traitement.

4.9 Surdosage

Effets cliniques

- Les manifestations les plus fréquentes du surdosage sont une hypotension sévère due à une vasodilatation et une tachycardie ou une bradycardie.
- Des troubles métaboliques tels qu'une hyperglycémie, une acidose métabolique et une hypo- ou hyperkaliémie.
- Des effets au niveau cardiaque tels qu'un blocage cardiaque, une dissociation AV et une asystolie ainsi qu'un choc cardiogénique accompagné d'un œdème pulmonaire.
- D'autres effets toxiques tels que nausées, vomissements, somnolence, étourdissements, confusion, léthargie, bouffées congestives, hypoxie, céphalées, rougeur du visage, et perte de conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Traitement

L'élimination de la substance active et le rétablissement de conditions cardiovasculaires stables sont prioritaires. Après une ingestion orale, un lavage d'estomac est indiqué, accompagné si nécessaire d'un lavage de l'intestin grêle.

En particulier pour les produits à libération prolongée (Nifedipine Pharmamatch retard), l'élimination doit être la plus complète possible, notamment au niveau de l'intestin grêle, de façon à empêcher toute absorption ultérieure inévitable de substance active.

En cas d'ingestion accidentelle de nifédipine, du charbon actif doit être administré toutes les 4 heures à des doses de 25 g pour les adultes et de 10 g pour les enfants.

L'hémodialyse est inutile car la nifédipine ne peut pas être dialysée. Une plasmaphérèse peut toutefois être recommandée (forte liaison aux protéines plasmatiques, volume de distribution relativement faible).

La pression artérielle, l'ECG, la pression artérielle centrale, la pression capillaire pulmonaire, l'urée et les électrolytes doivent être surveillés.

La bradycardie peut être traitée de manière symptomatique avec de l'atropine ou des β -sympathomimétiques tels que l'isopréraline. En cas de bradycardie mettant la vie du patient en danger, un stimulateur cardiaque temporaire peut être utilisé.

L'hypotension résultant d'un choc cardiogénique et d'une vasodilatation artérielle doit être traitée avec du calcium (10 à 20 ml de gluconate de calcium 10 % par voie IV lente, à répéter si nécessaire). A la suite de ce traitement, les niveaux de calcium sérique peuvent égaler ou dépasser le seuil maximum des niveaux normaux. Si les effets sont inadéquats, le traitement peut être poursuivi, tout en surveillant l'ECG. Par ailleurs, des β -sympathomimétiques peuvent être administrés, par exemple 0,2 mg d'isopréraline par voie IV lente ou en perfusion continue de 5 mg/min. Si l'augmentation de la pression artérielle est insuffisante avec le calcium et l'isopréraline, des sympathomimétiques vasoconstricteurs tels que la dopamine ou la noradrénaline doivent être administrés. Le dosage de ces médicaments doit être déterminé en fonction de la réaction du patient.

Des liquides complémentaires doivent être administrés avec précaution pour éviter toute surcharge cardiaque.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : C08CA05

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs calciques.

La nifédipine est un inhibiteur calcique et exerce un effet spasmolytique sur la paroi vasculaire de la plupart des artères coronariennes.

En conséquence du relâchement du muscle artériel, la nifédipine réduit la résistance périphérique, d'où une amélioration du débit sanguin périphérique et une réduction de la post-charge ventriculaire. Ainsi, Nifedipine Pharmamatch retard est efficace contre l'angor et l'hypertension.

L'effet des comprimés à libération prolongée Nifedipine retard sur la morbidité cardiovasculaire et cérébrovasculaire a été étudié lors d'une étude clinique. Le critère principal d'évaluation était la combinaison des accidents cérébrovasculaires, des IDM (y compris les décès soudains), des insuffisances cardiaques ou des décès de toutes autres causes cardiovasculaires (critère d'évaluation combiné).

Cette étude de cohorte randomisée à double insu a été menée sur une population moyenne de patients souffrant d'hypertension et qui, en plus d'une pression artérielle supérieure ou égale à 150/95 mm Hg ou d'une pression artérielle systolique >160 mm Hg, présentaient au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire. Un total de 6321 patients (âgés de 55 à 80 ans) a été traité pendant 3 à 4,8 ans avec Nifedipine Retard ou une association fixe de diurétiques (hydrochlorothiazide 25 mg + amiloride 5 mg). Les résultats avec Nifedipine Retard montrent à la fois un effet antihypertenseur comparable et un effet sur le critère d'évaluation combiné comparable.

Des analyses séparées des critères d'évaluation individuels montrent peu de différence entre les groupes nifédipine et diurétiques, sur l'incidence des accidents cérébrovasculaires (2,0 % contre 2,3 %), des IDM (2,9 % contre 2,7 %) et des décès d'autre cause cardiovasculaire (0,4 % contre 0,4 %). L'incidence des insuffisances cardiaques indique une différence entre les deux traitements (0,9 % contre 0,3 %). Au vu du plan de l'étude, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats des analyses séparées.

Par ailleurs, le nombre des événements indésirables symptomatiques rapportés dans le groupe traité par nifédipine était supérieur à celui du groupe contrôle. L'incidence accrue d'un œdème périphérique en était la cause principale. Le nombre des événements indésirables sévères, ainsi que le nombre des événements indésirables rapportés liés au métabolisme tels que l'hypokaliémie, l'hyponatrémie et l'hyperurémie, était inférieur dans le groupe traité par nifédipine.

5.2 Propriétés pharmacodynamiques

Absorption

La nifédipine est absorbée rapidement et quasi entièrement (>90 %). La biodisponibilité est d'environ 40 à 60 %.

Nifedipine Pharmamatch retard est formulée de façon à libérer la substance active dans l'intestin à un taux pratiquement constant sur une période de 16 à 18 heures. Par conséquent, les comprimés sont destinés à une administration quotidienne. Un taux de libération pratiquement constant permet une concentration relativement constante de substance active dans le plasma, sans différences majeures entre les niveaux maximums et minimums.

Un certain temps (temps de latence de 2 à 4 heures) est nécessaire pour que la substance active se libère des comprimés Nifedipine Pharmamatch retard. De plus, comme pour toutes les administrations par voie orale, la substance active subit un effet de premier passage.

Des concentrations stables sont obtenues dès l'administration du deuxième comprimé Nifedipine Pharmamatch retard.

La co-administration de jus de pamplemousse réduit l'effet de premier passage sur la nifédipine (voir rubrique 4.5).

Les propriétés pharmacocinétiques du comprimé Nifedipine Pharmamatch retard sont linéaires sur une gamme posologique de 30 à 180 mg. D'après les résultats des études de bioéquivalence, les comprimés Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg et 60 mg peuvent être considérés comme étant bioéquivalents au produit de référence Adalat OROS dans des conditions de diète et d'alimentation.

Les comprimés Nifedipine Pharmamatch retard ayant été prouvés bioéquivalents aux comprimés Adalat OROS contenant de la nifédipine, les comprimés Nifedipine Pharmamatch retard peuvent être remplacés à tout moment par des comprimés Adalat OROS.

Distribution

La nifédipine ainsi que ses métabolites se lient principalement à la protéine plasmatique (92 à 98 %).

Métabolisme

La nifédipine subit un métabolisme de premier passage de 30 à 40 % dans le foie.

La nifédipine est pratiquement entièrement métabolisée (> 90 %) ; près de 70 à 80 % sont excrétés dans l'urine.

Les deux principaux métabolites sont l'acide pyridine-3-carbonique et un acide 2-hydroxyméthyl-pyridine-3-carbonique ou, en fonction du pH, sa forme lactone. Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et non toxiques.

Elimination

La demi-vie de la nifédipine est d'environ 2 à 4 heures. Après libération et absorption de la dose finale, la concentration plasmatique diminue et des valeurs de demi-vie identiques à celles observées avec des formulations orales sont obtenues. Chez les patients souffrant d'une déficience hépatique, la demi-vie d'élimination est nettement prolongée et la clairance totale est réduite. Dans certains cas graves, une baisse de la dose peut s'avérer nécessaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études menées sur les souris, les rats et les lapins, une dose toxique pour la mère a induit des effets tératogènes dans certains cas et une embryotoxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbomère, dioxyde de silicium colloïdal (E551), hypromellose (E464), monohydrate de lactose, stéarate de magnésium (E572), copolymère d'acide méthacrylique, macrogol, povidone (E1201), oxyde de fer rouge (E172), talc (E533b), dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le produit dans son emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte en carton avec plaquettes thermoformées en PVC/PVDC et papier aluminium.
Les comprimés Nifedipine Pharmamatch 30 mg sont commercialisés sous la forme de comprimés à libération prolongée en plaquette calendaire de 28 comprimés (2 plaquettes de 14 comprimés).

6.6 Précautions particulières de manipulation et d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Pays-Bas

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

RVG 31822 – Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimés à libération prolongée

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

29 novembre 2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 60 mg de nifédipine.

Excipients :

Dioxyde de titane (E171) : auxiliaire de coloration

Oxyde de fer rouge (E172) : auxiliaire de coloration

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée.

Comprimés ronds et biconvexes de couleur rouge pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique en monothérapie ou en association avec un traitement bêtabloquant.

Traitement de tous les niveaux d'hypertension artérielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Pour des effets optimaux, la posologie doit être adaptée en fonction des besoins individuels.

La dose initiale doit être augmentée progressivement selon les signes cliniques.

La posologie recommandée chez l'adulte est la suivante :

- *Angor stable chronique (angor d'effort) :*

La posologie initiale recommandée est d'un comprimé de 30 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée en fonction des besoins individuels jusqu'à un maximum de 90 mg une fois par jour.

- *Hypertension artérielle:*

La posologie initiale recommandée est d'un comprimé de 30 mg une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée en fonction des besoins individuels jusqu'à un maximum de 90 mg une fois par jour.

Les comprimés doivent être avalés en entiers sans être croqués, mâchés ou écrasés. Les comprimés sont de préférence administrés le matin avec un verre d'eau (pas de jus de pamplemousse ; voir également la rubrique 4.5).

La durée du traitement est fixée par le médecin traitant.

Les patients arrêtant la prise d'un autre inhibiteur calcique pour passer à Nifedipine Pharmamatch retard doivent commencer le traitement à la posologie initiale recommandée de 30 mg une fois par jour. L'augmentation de la dose doit être envisagée ensuite après examen clinique.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, une surveillance attentive est requise et, dans les cas sévères, une réduction de dose peut s'avérer nécessaire.

Insuffisance rénale :

L'ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Enfants et adolescents :

La nifédipine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents en raison de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la nifédipine ou à d'autres dihydropyridines, ou à l'un des excipients.
- Grossesse (voir rubrique 4.6).
- Choc cardiogénique, sténose aortique cliniquement prouvée, angor instable ou en cas d'infarctus du myocarde datant de moins d'un mois.
- traitement concomitant par la rifampicine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans certains cas exceptionnels, l'utilisation de nifédipine peut entraîner de graves symptômes d'angine de poitrine, probablement en raison d'une résorption rapide et d'une chute trop soudaine de la pression artérielle. Dans ce cas, le médecin traitant doit en être immédiatement informé et le traitement par nifédipine doit être arrêté.

La nifédipine peut aggraver le risque de *décompensation cardiaque* existante chez :

- les patients présentant une obstruction de la chambre de chasse, chez qui une augmentation du gradient de décompensation se produit parfois (par exemple, sténose aortique) (Voir rubrique 4.3) ;
- les patients présentant une décompensation cardiaque droite, chez qui survient dans certains cas une baisse du débit cardiaque, accompagnée d'une rétention hydrique accrue.

La nifédipine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une ischémie (menaçante) des doigts et/ou orteils, étant donné que ce phénomène peut s'aggraver en raison d'une diminution de la perfusion tissulaire due à une pression de perfusion diminuée.

Chez les patients souffrant de diarrhée, le temps de séjour du comprimé dans le tractus gastro-intestinal, et de ce fait, la durée d'action, sont réduits.

Des symptômes d'obstruction pouvant se manifester chez les patients présentant une sténose gastro-intestinale sévère préexistante, Nifedipine Pharmamatch retard ne doit pas être administré à ces patients. Des symptômes d'obstruction ont également été observés chez les patients ne présentant aucune sténose gastro-intestinale diagnostiquée. Nifedipine Pharmamatch retard ne doit pas non plus être prescrit aux patients présentant une poche de Kock (iléostomie suivant une proctocolectomie).

Une attention toute particulière doit être prêtée en cas de pression artérielle très basse (hypotension sévère accompagnée d'une pression systolique inférieure à 90 mmHg).

Nifedipine Pharmamatch retard sera administré avec prudence chez les patients souffrant d'hypotension, en raison du risque de réduction de la pression artérielle.

Tenir compte de la possibilité d'effet additif entraînant une hypotension posturale lorsque Nifedipine Pharmamatch retard est utilisé conjointement avec d'autres médicaments bêtabloquants et agents antihypertenseurs. Nifedipine Pharmamatch retard ne pourra pas empêcher les éventuels effets rebonds après l'arrêt d'un autre traitement antihypertenseur.

Nifedipine Pharmamatch retard ne doit pas être utilisé pour la prévention secondaire d'un infarctus du myocarde.

Nifedipine Pharmamatch retard ne doit pas être utilisé pour des crises d'angor aiguës.

La sécurité d'emploi en cas d'hypertension maligne n'est pas établie.

Les patients diabétiques prenant Nifedipine Pharmamatch retard doivent faire contrôler leur diabète. Chez les patients présentant une éventuelle hyperglycémie, la nifédipine doit être prescrite avec précaution.

Chez les patients sous dialyse souffrant d'hypertension maligne et d'hypovolémie, une réduction importante de la pression artérielle peut survenir.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Fécondation in vitro

Dans certains cas de fécondation *in vitro*, des inhibiteurs calciques comme la nifédipine ont été associés à des modifications biochimiques réversibles dans la section de la tête des spermatozoïdes susceptibles d'entraîner une altération de la fonction spermatique. Chez les hommes ne parvenant pas à avoir d'enfant par fécondation *in vitro*, et chez qui aucune autre explication ne peut être trouvée, les inhibiteurs calciques comme la nifédipine doivent être considérés comme des causes éventuelles.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La nifédipine est métabolisée par le système cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), qui est présent dans la muqueuse intestinale et le foie. Les médicaments connus pour inhiber ou induire cette enzyme peuvent ainsi altérer l'absorption (après une administration orale) ou l'élimination de la nifédipine.

Substances induisant le CYP3A4

Rifampicine

La rifampicine induit fortement le système CYP3A4. En cas de co-administration avec la rifampicine, la biodisponibilité de la nifédipine est considérablement réduite (baisse de 95 % de l'AUC) et de ce fait, son efficacité affaiblie. La co-administration de nifédipine avec la rifampicine est par conséquent contre-indiquée.

Phénytoïne

La phénytoïne induit le système CYP3A4. En cas de co-administration avec la phénytoïne, la biodisponibilité de la nifédipine est réduite (baisse de 70 % de l'AUC) et de ce fait, son efficacité affaiblie. Lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément, la réponse clinique à la nifédipine doit être surveillée et, si nécessaire, une augmentation de la dose de nifédipine envisagée. Si la dose de nifédipine est augmentée pendant la co-administration des deux médicaments, une réduction de la dose de nifédipine doit être envisagée lorsque le traitement par phénytoïne est interrompu.

Substances inhibant le CYP3A4

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse inhibe le système CYP3A4. La co-administration de jus de pamplemousse avec la nifédipine accroît les concentrations plasmatiques de nifédipine, en raison d'une diminution du métabolisme de premier passage. Par conséquent, l'effet de la nifédipine sur la diminution de la pression artérielle peut augmenter. Après une prise régulière de jus de pamplemousse, cet effet peut durer au moins trois jours après la dernière ingestion de jus de pamplemousse. La prise de jus de pamplemousse pendant un traitement par nifédipine est déconseillée (voir également la rubrique 5.2).

Cimétidine

En raison de l'inhibition du système CYP3A4, la cimétidine accroît la concentration plasmatique de nifédipine, et par conséquent l'effet antihypertenseur de la nifédipine peut être potentialisé. Ceci doit être envisagé pendant le traitement de l'hypertension.

Erythromycine, fluoxétine, inhibiteurs de la protéase et dérivés azolés

Aucune étude d'interaction clinique n'a été effectuée entre la nifédipine et les substances actives qui inhibent le système CYP3A4, telles que l'érythromycine, la fluoxétine, les inhibiteurs de la protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) et les dérivés azolés (kétoconazole, itraconazole et fluconazole). Certaines de ces substances, comme la fluoxétine, l'indinavir et le ritonavir, se sont avérées inhiber le métabolisme médié par le CYP3A4 de la nifédipine *in vitro*. La co-administration des médicaments mentionnés avec la nifédipine est susceptible d'entraîner une augmentation substantielle de la biodisponibilité de la nifédipine, en raison d'une diminution du métabolisme de premier passage et d'une baisse de l'élimination. En cas d'utilisation concomitante, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine envisagée.

Autres interactions avec la nifédipine

Carbamazépine, phénobarbital et acide valproïque

Certaines substances se sont avérées influencer la concentration plasmatique de l'inhibiteur calcique de structure apparentée nimodipine, soit par induction enzymatique (carbamazépine, phénobarbital) soit par inhibition enzymatique (acide valproïque). Par conséquent, une réduction ou une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine et de ce fait, une altération de l'efficacité, ne peuvent être exclues.

Médicaments antihypertenseurs

L'effet de la nifédipine sur la diminution de la pression artérielle peut être induit en cas de co-administration avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

En cas de co-administration de nifédipine avec des médicaments β -bloquants, le patient doit être attentivement suivi, dans la mesure où une hypotension sévère peut survenir. De plus, une insuffisance cardiaque peut se dégrader.

Quinidine

Certaines études révèlent des concentrations plasmatiques accrues de nifédipine en cas de co-administration avec la quinidine, alors que d'autres n'ont démontré aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la nifédipine. Si la quinidine est ajoutée à un traitement existant par nifédipine, la pression artérielle doit être attentivement surveillée. Si nécessaire, la posologie de la nifédipine doit être réduite (voir également la sous-rubrique « Effets de Nifedipine Pharmamatch retard sur d'autres substances actives »).

Quinupristine/Dalfopristine

L'administration simultanée de quinupristine/dalfopristine et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine (augmentation de 33 % de la $C_{\max}$ par rapport à un placebo). En cas d'utilisation concomitante des deux médicaments, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine envisagée.

Diltiazem

Le diltiazem réduit la clairance de la nifédipine. Une attention toute particulière doit être prêtée lorsque les deux médicaments sont utilisés simultanément. Une réduction de la dose de nifédipine peut être envisagée.

Cisapride

L'administration simultanée de cisapride et de nifédipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nifédipine. En cas d'utilisation concomitante des deux médicaments, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, une réduction de la dose de nifédipine envisagée.

Digoxine

L'administration simultanée de nifédipine et de digoxine peut entraîner une réduction de la clairance de la digoxine et, par conséquent, une augmentation du taux plasmatique de digoxine. A titre préventif, le patient doit être examiné afin d'identifier d'éventuels symptômes de surdosage de digoxine et, si nécessaire, une réduction du dosage des glycosides doit être envisagée, en tenant compte de la concentration plasmatique de digoxine.

Quinidine

Dans certains cas, l'utilisation concomitante avec la nifédipine a entraîné la suppression des taux sériques de quinidine ou, après l'arrêt du traitement par nifédipine, leur augmentation. Par conséquent, une surveillance des taux plasmatiques de quinidine est recommandée. Si nécessaire, un ajustement du dosage de quinidine est recommandé lorsque le traitement par nifédipine est commencé ou arrêté pendant un traitement par quinidine (voir également la sous-rubrique « Interactions d'autres médicaments avec Nifedipine Pharmamatch retard »).

Diurétiques

Lorsque la nifédipine est ajoutée à un traitement par diurétique, un effet salidiurétique temporaire induit peut survenir, et une hypokaliémie préexistante peut être induite.

Sulfate de magnésium intraveineux

Une attention toute particulière doit être prêtée lorsque la nifédipine est co-administrée avec du sulfate de magnésium intraveineux. Dans certains cas d'utilisation concomitante, un blocage neuromusculaire a été observé.

Tacrolimus

Le tacrolimus s'est avéré être métabolisé par le système cytochrome P450 3A4. Les données publiées montrent que dans certains cas, la dose de tacrolimus peut être réduite en cas d'administration avec la nifédipine. Lors de la co-administration des deux médicaments, les concentrations plasmatiques de tacrolimus doivent être surveillées et, si nécessaire, une réduction de la dose de tacrolimus envisagée.

Médicaments n'influençant pas Nifedipine Pharmamatch retard ou non influencés par Nifedipine Pharmamatch retard.

La co-administration de nifédipine avec 100 mg d'acide acétylsalicylique, de bénazépril, de candésartan cilexétel, de doxazosine, d'oméprazole, d'orlistat, de pantoprazole, de ranitidine, de rosiglitazone ou de triamterène/hydrochlorothiazide n'a aucune incidence sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

La co-administration de nifédipine avec 100 mg d'acide acétylsalicylique n'altère pas l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire ou le temps de saignement. Lorsqu'elle est utilisée de manière concomitante, la nifédipine n'a aucune incidence sur la pharmacocinétique du candésartan cilexétel, de la cérivastatine ou de l'irbésartan.

Autres types d'interactions

La nifédipine peut fausser l'augmentation des valeurs spectrophotométriques de l'acide vanillylmandélique urinaire. Cependant, les mesures HPLC ne sont pas affectées.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée pertinente n'existe quant à l'utilisation de la nifédipine chez les femmes enceintes. Les études sur les animaux ont démontré une toxicité de la reproduction, à savoir une embryotoxicité et des effets tératogènes à des doses toxiques pour la mère. La nifédipine est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

La nifédipine ne doit pas être utilisée par les femmes ayant un désir de grossesse dans un proche avenir (voir rubrique 4.4).

Utilisation chez les femmes allaitantes

La nifédipine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités mais son effet pharmacologique sur le nouveau-né n'a pas été déterminé. Cependant, il est recommandé, par mesure de précaution, d'arrêter l'allaitement.

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

Chez les patients souffrant d'étourdissements, de céphalées, de fatigue ou de nausées, un temps de réaction altéré peut affecter l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Ces symptômes se manifestent principalement au début du traitement, en cas de changement de médication ou en cas d'absorption concomitante d'alcool.

4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est classée de la manière suivante : très fréquent (>10 %) ; fréquent (1 à 10 %) ; peu fréquent (0,1 à 1 %) ; rare (0,01 à 0,1 %) ou très rare avec la présence de cas isolés (<0,01 %).

Les réactions secondaires sont souvent liées à la dose et surviennent dans la majeure partie des cas au cours des deux premières semaines suivant le début du traitement.

Troubles cardiovasculaires :

- *Très fréquents* : œdème périphérique, bouffée congestive (érythrose faciale).
- *Fréquents* : angor en cas de sevrage brusque de nifédipine, fréquence accrue ou évolution défavorable de l'angor, aggravation de l'ischémie myocardique, à savoir infarctus du myocarde, palpitations (tachycardie – accélération du pouls), insuffisance cardiaque congestive, hypotension, hypotension orthostatique.
- *Peu fréquents* : arythmies ventriculaires, troubles de la conduction, exacerbation des arythmies supraventriculaires, réduction du débit sanguin digital chez les patients atteints du syndrome de Raynaud.
- *Très rares* : œdème pulmonaire, syncope, blocage cardiaque.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

- *Très rare* : œdème pulmonaire

Troubles gastro-intestinaux :

- *Fréquents* : constipation, nausées.
- *Peu fréquents* : reflux œsophagien chez les patients souffrant de sclérose systémique, d'hépatite allergique, augmentation de la pression portale chez les patients atteints de cirrhose alcoolique du foie, augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- *Rares* : bézoards, hyperplasie gingivale après un traitement à long terme qui disparaît complètement lors de l'arrêt de la nifédipine.

Troubles du système nerveux :

- *Peu fréquents* : paresthésie des extrémités (bras et jambes), tremblement des doigts.
- *Très rare* : dépression.

Troubles du système sanguin et lymphatique :

- *Très rares* : anémie aplasique, augmentation de la kaliémie lorsque la nifédipine est combinée à du propranolol.

Troubles endocriniens :

- *Rare* : gynécomastie chez les hommes âgés de plus de 50 ans ; réversible lors de l'arrêt du traitement.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

- *Rare* : éruption cutanée.
- *Très rares* : dermatite exfoliative, syndrome de Steven-Johnson, érythème multiforme, urticaire, érythème pigmenté fixe, pemphigus, phototoxicité.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :

- *Rare* : crampes musculaires.

Troubles des organes de reproduction et des seins :

- *Peu fréquent* : endomètre atrophique.
- *Très rares* : énurésie nocturne, détérioration aiguë réversible de la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Troubles oculaires :

- *Peu fréquents* : réactions oculaires telles que douleur oculaire, troubles temporaires de la vue.

Troubles auditifs et labyrinthiques

- *Très rares* : œdème périorbitaire, acouphène.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :

- *Très fréquents* : céphalée, vertige, sensations ébrieuses, sensation de pression dans la tête.
- *Fréquents* : étourdissement, fatigue.
- *Peu fréquent* : fièvre lors des premiers jours suivant le début du traitement.

4.9 Surdosage

Effets cliniques

- Les manifestations les plus fréquentes du surdosage sont une hypotension sévère due à une vasodilatation et une tachycardie ou une bradycardie.
- Des troubles métaboliques tels qu'une hyperglycémie, une acidose métabolique et une hypo- ou hyperkaliémie.
- Des effets au niveau cardiaque tels qu'un blocage cardiaque, une dissociation AV et une asystolie ainsi qu'un choc cardiogénique accompagné d'un œdème pulmonaire.
- D'autres effets toxiques tels que nausées, vomissements, somnolence, étourdissements, confusion, léthargie, bouffées congestives, hypoxie, céphalées, rougeur du visage, et perte de conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Traitement

L'élimination de la substance active et le rétablissement de conditions cardiovasculaires stables sont prioritaires. Après une ingestion orale, un lavage d'estomac est indiqué, accompagné si nécessaire d'un lavage de l'intestin grêle.

En particulier pour les produits à libération prolongée (Nifedipine Pharmamatch retard), l'élimination doit être la plus complète possible, notamment au niveau de l'intestin grêle, de façon à empêcher toute absorption ultérieure inévitable de substance active.

En cas d'ingestion accidentelle de nifédipine, du charbon actif doit être administré toutes les 4 heures à des doses de 25 g pour les adultes et de 10 g pour les enfants.

L'hémodialyse est inutile car la nifédipine ne peut pas être dialysée. Une plasmaphérèse peut toutefois être recommandée (forte liaison aux protéines plasmatiques, volume de distribution relativement faible).

La pression artérielle, l'ECG, la pression artérielle centrale, la pression capillaire pulmonaire, l'urée et les électrolytes doivent être surveillés.

La bradycardie peut être traitée de manière symptomatique avec de l'atropine ou des β -sympathomimétiques tels que l'isoprénaline. En cas de bradycardie mettant la vie du patient en danger, un stimulateur cardiaque temporaire peut être utilisé.

L'hypotension résultant d'un choc cardiogénique et d'une vasodilatation artérielle doit être traitée avec du calcium (10 à 20 ml de gluconate de calcium 10 % par voie IV lente, à répéter si nécessaire). A la suite de ce traitement, les niveaux de calcium sérique peuvent égaler ou dépasser le seuil maximum des niveaux normaux. Si les effets sont inadéquats, le traitement peut être poursuivi, tout en surveillant l'ECG. Par ailleurs, des β -sympathomimétiques peuvent être administrés, par exemple 0,2 mg d'isoprénaline par voie IV lente ou en perfusion continue de 5 mg/min. Si l'augmentation de la pression artérielle est insuffisante avec le calcium et l'isoprénaline, des sympathomimétiques vasoconstricteurs tels que la dopamine ou la noradrénaline doivent être administrés. Le dosage de ces médicaments doit être déterminé en fonction de la réaction du patient.

Des liquides complémentaires doivent être administrés avec précaution pour éviter toute surcharge cardiaque.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : C08CA05

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs calciques.

La nifédipine est un inhibiteur calcique et exerce un effet spasmolytique sur la paroi vasculaire de la plupart des artères coronariennes.

En conséquence du relâchement du muscle artériel, la nifédipine réduit la résistance périphérique, d'où une amélioration du débit sanguin périphérique et une réduction de la post-charge ventriculaire. Ainsi, Nifedipine Pharmamatch retard est efficace contre l'angor et l'hypertension.

L'effet des comprimés à libération prolongée Nifedipine retard sur la morbidité cardiovasculaire et cérébrovasculaire a été étudié lors d'une étude clinique. Le critère principal d'évaluation était la combinaison des accidents cérébrovasculaires, des IDM (y compris les décès soudains), des insuffisances cardiaques ou des décès de toutes autres causes cardiovasculaires (critère d'évaluation combiné).

Cette étude de cohorte randomisée à double insu a été menée sur une population moyenne de patients souffrant d'hypertension et qui, en plus d'une pression artérielle supérieure ou égale à 150/95 mm Hg ou plus ou d'une pression artérielle systolique >160 mm Hg, présentaient au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire. Un total de 6321 patients (âgés de 55 à 80 ans) a été traité pendant 3 à 4,8 ans avec Nifedipine Retard ou une association fixe de diurétiques (hydrochlorothiazide 25 mg + amiloride 5 mg). Les résultats avec Nifedipine Retard

montrent à la fois un effet antihypertenseur comparable et un effet sur le critère d'évaluation combiné comparable.

Des analyses séparées des critères d'évaluation individuels montrent peu de différence entre les groupes nifédipine et diurétiques, sur l'incidence des accidents cérébrovasculaires (2,0 % contre 2,3 %), des IDM (2,9 % contre 2,7 %) et des décès d'autre cause cardiovasculaire (0,4 % contre 0,4 %). L'incidence des insuffisances cardiaques indique une différence entre les deux traitements (0,9 % contre 0,3 %). Au vu du plan de l'étude, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats des analyses séparées.

Par ailleurs, le nombre des événements indésirables symptomatiques rapportés dans le groupe traité par nifédipine était supérieur à celui du groupe contrôle. L'incidence accrue d'un œdème périphérique en était la cause principale. Le nombre des événements indésirables sévères, ainsi que le nombre des événements indésirables rapportés liés au métabolisme tels que l'hypokaliémie, l'hyponatrémie et l'hyperurémie, était inférieur dans le groupe traité par nifédipine.

5.2 Propriétés pharmacodynamiques

Absorption

La nifédipine est absorbée rapidement et quasi entièrement (>90 %). La biodisponibilité est d'environ 40 à 60 %.

Nifedipine Pharmamatch retard est formulée de façon à libérer la substance active dans l'intestin à un taux pratiquement constant sur une période de 16 à 18 heures. Par conséquent, les comprimés sont destinés à une administration quotidienne. Un taux de libération pratiquement constant permet une concentration relativement constante de substance active dans le plasma, sans différences majeures entre les niveaux maximums et minimums.

Un certain temps (temps de latence de 2 à 4 heures) est nécessaire pour que la substance active se libère des comprimés Nifedipine Pharmamatch retard. De plus, comme pour toutes les administrations par voie orale, la substance active subit un effet de premier passage.

Des concentrations stables sont obtenues dès l'administration du deuxième comprimé Nifedipine Pharmamatch retard.

La co-administration de jus de pamplemousse réduit l'effet de premier passage sur la nifédipine (voir rubrique 4.5).

Les propriétés pharmacocinétiques du comprimé Nifedipine Pharmamatch retard sont linéaires sur une gamme posologique de 30 à 180 mg. D'après les résultats des études de bioéquivalence, les comprimés Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg et 60 mg peuvent être considérés comme étant bioéquivalents au produit de référence Adalat OROS dans des conditions de diète et d'alimentation.

Les comprimés Nifedipine Pharmamatch retard ayant été prouvés bioéquivalents aux comprimés Adalat OROS contenant de la nifédipine, les comprimés Nifedipine Pharmamatch retard peuvent être remplacés à tout moment par des comprimés Adalat OROS.

Distribution

La nifédipine ainsi que ses métabolites se lient principalement à la protéine plasmatique (92 à 98 %).

Métabolisme

La nifédipine subit un métabolisme de premier passage de 30 à 40 % dans le foie.

La nifédipine est pratiquement entièrement métabolisée (> 90 %) ; près de 70 à 80 % sont excrétés dans l'urine.

Les deux principaux métabolites sont l'acide pyridine-3-carbonique et un acide 2-hydroxyméthyl-pyridine-3-carbonique ou, en fonction du pH, sa forme lactone. Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et non toxiques.

Elimination

La demi-vie de la nifédipine est d'environ 2 à 4 heures. Après libération et absorption de la dose finale, la concentration plasmatique diminue et des valeurs de demi-vie identiques à celles observées avec des formulations orales sont obtenues. Chez les patients souffrant d'une

déficience hépatique, la demi-vie d'élimination est nettement prolongée et la clairance totale est réduite. Dans certains cas graves, une baisse de la dose peut s'avérer nécessaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études menées sur les souris, les rats et les lapins, une dose toxique pour la mère a induit des effets tératogènes dans certains cas et une embryotoxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbomère, dioxyde de silicium colloïdal (E551), hypromellose (E464), monohydrate de lactose, stéarate de magnésium (E572), copolymère d'acide méthacrylique, macrogol, povidone (E1201), oxyde de fer rouge (E172), talc (E533b), dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le produit dans son emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte en carton avec plaquettes thermoformées en PVC/PVDC et papier aluminium.
Les comprimés Nifedipine Pharmamatch 60 mg sont commercialisés sous la forme de comprimés à libération prolongée en plaquette calendaire de 28 comprimés (2 plaquettes de 14 comprimés).

6.6 Précautions particulières de manipulation et d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Pays-Bas

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

RVG 31823 – Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimés à libération prolongée

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

29 novembre 2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ETIQUETAGE ET NOTICE

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE PRIMAIRE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimés à libération prolongée
Nifédipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient : 30 mg de nifédipine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Carbomère, dioxyde de silicium colloïdal (E551), hypromellose (E464), monohydrate de lactose, stéarate de magnésium (E572), copolymère d'acide méthacrylique, macrogol, povidone (E1201), oxyde de fer rouge (E172), talc (E533b), dioxyde de titane (E171)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés à libération prolongée.

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Usage oral.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Contient du lactose.

8. DATE DE PEREMPTION

Utiliser avant le :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le produit dans son emballage d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMERO DU LOT

Lot n° :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

FILMS THERMOSOUEDES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimés à libération prolongée
Nifédipine.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PM

3. DATE DE PEREMPTION

Expire le :

4. NUMERO DE LOT

Lot :

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE PRIMAIRE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimés à libération prolongée
Nifédipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient : 60 mg de nifédipine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Carbomère, dioxyde de silicium colloïdal (E551), hypromellose (E464), monohydrate de lactose, stéarate de magnésium (E572), copolymère d'acide méthacrylique, macrogol, povidone (E1201), oxyde de fer rouge (E172), talc (E533b), dioxyde de titane (E171)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés à libération prolongée.

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Usage oral.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Contient du lactose.

8. DATE DE PEREMPTION

Utiliser avant le :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le produit dans son emballage d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMERO DU LOT

Lot n° :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

FILMS THERMOSOUEDES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimés à libération prolongée
Nifédipine.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PM

3. DATE DE PEREMPTION

Expire le :

4. NUMERO DE LOT

Lot :

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimés à libération prolongée

Nifédipine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit . Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Nifedipine Pharmamatch retard et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nifedipine Pharmamatch retard
3. Comment prendre Nifedipine Pharmamatch retard
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nifedipine Pharmamatch retard
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Les comprimés Nifedipine Pharmamatch sont délivrés en boîtes de 28.

La nifédipine fait partie d'une classe de médicaments qui détendent et dilatent les vaisseaux sanguins (inhibiteurs calciques). De ce fait, le débit sanguin dans le cœur et les membres est amélioré, d'où une diminution de la pression artérielle et une prévention de la douleur thoracique (angine de poitrine).

- Nifedipine Pharmamatch retard est utilisé pour réduire la fréquence de survenue d'une violente douleur thoracique provoquée par un manque d'oxygène dans le muscle cardiaque (angine de poitrine). Nifedipine Pharmamatch retard peut être utilisé seul ou en association avec un médicament d'une autre classe médicamenteuse appelée β -bloquants.
- Nifedipine Pharmamatch retard est utilisé pour traiter une pression artérielle élevée (hypertension).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE NIFEDIPINE PHARMAMATCH

Ne prenez jamais Nifedipine Pharmamatch retard

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la nifédipine ou à l'un des autres composants contenus dans Nifedipine Pharmamatch retard.
- si vous êtes enceinte.
- si vous avez été victime d'un malaise suite à un problème cardiaque (choc cardiogénique)
- si vous avez une aorte sténosée (sténose aortique).
- si vous souffrez d'une angine de poitrine instable.
- si vous avez été victime d'une crise cardiaque moins d'un mois auparavant.
- si vous utilisez le médicament rifampicine (médicament utilisé dans certaines maladies infectieuses).

Faites attention avec Nifedipine Pharmamatch retard

- si vous souffrez d'une baisse du débit sanguin dans les doigts et/ou les orteils, provoquée par une sténose des veines (ischémie). La nifédipine peut aggraver la baisse du débit sanguin.

- si vous êtes victime de graves douleurs thoraciques, ou si vos douleurs thoraciques empirent. Le cas échéant, vous devez arrêter de prendre Nifedipine Pharmamatch retard et contacter votre médecin.
- si la force de pompage du cœur est insuffisante (décompensation cardiaque). La nifédipine peut aggraver une décompensation cardiaque existante.
- si vous souffrez de diarrhée. La durée d'action de la nifédipine peut être raccourcie.
- si vous souffrez d'une grave sténose du tractus gastro-intestinal. Une constipation (obstruction) peut survenir. Les comprimés Nifedipine Pharmamatch retard ne doivent pas être prescrits à ces patients.
- si vous êtes porteurs d'une stomie. Vous ne devez pas utiliser ce médicament dans ce cas.
- en cas de fécondation *in vitro* (FIV). La nifédipine peut réduire les chances de conception.
- si votre pression artérielle est basse (hypotension). La nifédipine peut réduire davantage la pression artérielle.
- si vous avez du diabète. Les patients diabétiques qui utilisent Nifedipine Pharmamatch retard doivent faire contrôler leur diabète.
- si vous utilisez d'autres médicaments pour traiter une pression artérielle élevée, dans la mesure où ces médicaments peuvent accroître l'effet de Nifedipine Pharmamatch retard sur la pression artérielle.
- si votre pression artérielle continue à augmenter malgré le traitement (hypertension maligne).

Vous ne devez pas utiliser Nifedipine Pharmamatch retard pour traiter une crise d'angine avérée mais plutôt pour réduire leur fréquence au fil du temps.

Vous ne devez pas utiliser Nifedipine Pharmamatch retard pour la prévention secondaire d'une crise cardiaque.

Dosage en cas de fonction hépatique réduite

Si votre fonction hépatique est inférieure à la normale, votre médecin peut vous prescrire un dosage plus faible.

Dosage en cas de fonction rénale réduite

L'ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. Les patients sous dialyse et présentant une pression artérielle très élevée et une faible volémie peuvent être victimes d'une chute de pression artérielle soudaine s'ils prennent Nifedipine Pharmamatch retard. Si vous êtes sous dialyse, veuillez consulter votre médecin avant de prendre ce médicament.

Utilisation chez l'enfant

L'utilisation de nifédipine n'est pas recommandée chez l'enfant.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, notamment de la rifampicine, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

L'effet de la nifédipine sur la réduction de la pression artérielle peut être aggravé par l'absorption de jus de pamplemousse. Il n'est pas recommandé de boire du jus de pamplemousse lors d'un traitement par Nifedipine Pharmamatch retard.

Il est recommandé de prendre les comprimés Nifedipine Pharmamatch le matin avec un verre d'eau (pas de jus de pamplemousse).

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Grossesse

L'innocuité de la nifédipine pendant la grossesse n' a pas été démontrée. La nifédipine est contre-indiquée pendant la grossesse et n'est pas recommandée chez les femmes ayant un désir de grossesse dans un proche avenir.

Allaitement

Une petite quantité de nifédipine passe dans le lait maternel et l'effet sur le nouveau-né est inconnu. Aussi, par mesure de précaution, il est recommandé d'arrêter l'allaitement.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

La nifédipine peut provoquer des étourdissements, des céphalées, une fatigue ou des nausées, notamment en début de traitement, après un changement de médicament ou en cas d'absorption concomitante d'alcool. Par conséquent, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être réduite.

Informations importantes concernant certains composants de Nifedipine Pharmamatch retard

Nifedipine Pharmamatch retard contient du lactose. Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Dosage

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La posologie initiale habituelle est d'un comprimé de 30 mg une fois par jour. Si nécessaire, votre médecin peut augmenter la dose à 90 mg une fois par jour.

Comment prendre le médicament

Vous ne devez ni mâcher ni casser les comprimés. Il est recommandé de prendre les comprimés le matin avec un verre d'eau (pas de jus de pamplemousse).

Durée du traitement

Votre médecin déterminera la durée du traitement. Vous ne devez arrêter le traitement que sur avis de votre médecin.

Conduite à tenir en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de Nifedipine Pharmamatch retard que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. L'élimination du produit et le rétablissement de conditions cardiovasculaires stables peuvent s'avérer nécessaires.

Si vous prenez une dose trop élevée de nifédipine, vous pouvez être victime d'une chute de la pression artérielle (hypotension), qui se caractérise par des symptômes tels que des étourdissements, nausées, vomissements, somnolence, confusion, léthargie, bouffées congestives, manque d'oxygène (hypoxie), céphalées ou rougeurs du visage. Une perte de conscience peut éventuellement survenir. Une fréquence cardiaque plus rapide ou plus lente constitue également un symptôme de surdosage.

En cas de surdosage, il est recommandé d'allonger le patient et de lui surélever les jambes, par exemple en utilisant des oreillers.

Si vous oubliez de prendre Nifedipine Pharmamatch retard

Si vous avez oublié de prendre Nifedipine Pharmamatch retard, prenez-le le plus vite possible. Cependant, s'il est presque déjà le moment de prendre la dose suivante (c'est-à-dire, que vous avez manqué une journée), sautez la dose oubliée et continuez à prendre le médicament conformément à la posologie normale. En cas d'incertitude, contactez toujours votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Nifedipine Pharmamatch retard

Si vous arrêtez brusquement de prendre ce médicament, les symptômes que vous présentiez avant de prendre ce médicament réapparaîtront. En cas d'incertitude, contactez toujours votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez de plus amples informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Nifedipine Pharmamatch retard est susceptible d'avoir des effets indésirables.

Les effets indésirables sont les suivants :

Très fréquents (plus d'1 patient sur 10) :

- céphalées
- bouffées congestives
- gonflement, notamment des chevilles et des jambes
- vertiges
- sensations ébrieuses
- sensation de pression dans la tête.

Fréquents (plus d'1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

- angine de poitrine (en cas de sevrage brusque de nifédipine)
- pouls irrégulier (palpitations)
- insuffisance cardiaque
- fatigue
- constipation
- étourdissements
- nausées
- fréquence accrue ou aggravation de l'angine de poitrine
- manque accru d'oxygène dans le cœur, y compris crise cardiaque
- pression artérielle basse (hypotension)
- baisse soudaine de la pression artérielle survenant en position debout (hypotension orthostatique).

Peu fréquents (plus d'1 patient sur 1 000, mais moins d'1 patient sur 100) :

- troubles du rythme cardiaque
- sensibilité accrue, en particulier dans les bras et les jambes
- réactions oculaires telles que douleur oculaire, troubles temporaires de la vue
- tremblement des doigts
- fièvre lors des premiers jours suivant le début du traitement
- augmentation transitoire des enzymes hépatiques
- reflux œsophagien
- hépatite allergique
- augmentation de la pression artérielle dans la veine portale chez les patients atteints de cirrhose alcoolique du foie
- dégradation de la membrane muqueuse de l'utérus (endomètre atrophique)
- baisse du débit sanguin dans les doigts et les orteils (baisse du débit sanguin digital) chez les patients atteints du syndrome de Raynaud

Rares (plus d'1 patient sur 10 000, mais moins d'1 patient sur 1 000) :

- éruption cutanée
- crampes musculaires
- gingivite
- Substances étrangères trouvées dans l'estomac (bézoard)

- légère hyperplasie des tissus mammaires chez les hommes âgés (gynécomastie)

Très rares (Moins d'1 patient sur 10 000) :

- énurésie nocturne
- dépression
- phlyctène de la peau en cas d'exposition au soleil (phototoxicité)
- brusque aggravation de la fonction rénale chez les patients présentant des problèmes rénaux chroniques
- gonflement autour des yeux (œdème périorbitaire)
- bourdonnement des oreilles (acouphène)
- liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- évanouissement (syncope)
- bloc cardiaque
- exfoliation ou desquamation de la peau (dermatite exfoliative)
- phlyctène sévère de la peau et/ou des membranes muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux (signe du syndrome de Steven-Johnson)
- éruptions cutanées (érythème multiforme, pemphigus, érythème pigmenté fixe, urticaire)
- production réduite de globules rouges (anémie aplasique)
- augmentation de la kaliémie (concentration de potassium dans le plasma sanguin, en cas d'utilisation concomitante avec un autre médicament appelé propranolol)

Si l'un des effets mentionnés se manifeste de manière inquiétante, ou si vous ressentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

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

Ne pas utiliser Nifedipine Pharmamatch retard au-delà de la date de péremption mentionnée sur la boîte après les mentions « Date de péremption » ou « Expire le », les deux premiers numéros désignant le mois, les deux derniers numéros représentant l'année. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Conserver les comprimés Nifedipine Pharmamatch retard dans leur emballage d'origine.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il convient de faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Nifedipine Pharmamatch retard

- La substance active est la nifédipine. Chaque comprimé à libération prolongée Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg contient 30 mg de nifédipine.
- Les autres composants sont les suivants : carbomère, dioxyde de silicium colloïdal (E551), hypromellose (E464), monohydrate de lactose, stéarate de magnésium (E572), copolymère d'acide méthacrylique, macrogol, povidone (E1201), oxyde de fer rouge (E172), talc (E533b), dioxyde de titane (E171).

Qu'est ce que Nifedipine Pharmamatch retard et contenu de l'emballage extérieur

Nifedipine Pharmamatch retard se présente sous forme de comprimés à libération prolongée, commercialisés sous la forme de comprimés ronds et biconvexes de couleur rouge clair.

Plaquettes calendaires de 28 comprimés (2 plaquettes de 14 comprimés chacune).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Pharmamatch B.V.
Postbus 82
3930 EB Woudenberg
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimés à libération prolongée

Nifédipine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Nifedipine Pharmamatch retard et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nifedipine Pharmamatch retard
3. Comment prendre Nifedipine Pharmamatch retard
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nifedipine Pharmamatch retard
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Les comprimés Nifedipine Pharmamatch sont délivrés en boîtes de 28.

La nifédipine fait partie d'une classe de médicaments qui détendent et dilatent les vaisseaux sanguins (inhibiteurs calciques). De ce fait, le débit sanguin dans le cœur et les membres est amélioré, d'où une diminution de la pression artérielle et une prévention de la douleur thoracique (angine de poitrine).

- Nifedipine Pharmamatch retard est utilisé pour réduire la fréquence de survenue d'une violente douleur thoracique provoquée par un manque d'oxygène dans le muscle cardiaque (angine de poitrine). Nifedipine Pharmamatch retard peut être utilisé seul ou en association avec un médicament d'une autre classe médicamenteuse appelée β -bloquants.
- Nifedipine Pharmamatch retard est utilisé pour traiter une pression artérielle élevée (hypertension).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE NIFEDIPINE PHARMAMATCH

Ne prenez jamais Nifedipine Pharmamatch retard

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la nifédipine ou à l'un des autres composants contenus dans Nifedipine Pharmamatch retard.
- si vous êtes enceinte.
- si vous avez été victime d'un malaise suite à un problème cardiaque (choc cardiogénique)
- si vous avez une aorte sténosée (sténose aortique).
- si vous souffrez d'une angine de poitrine instable.
- si vous avez été victime d'une crise cardiaque moins d'un mois auparavant.
- si vous utilisez le médicament rifampicine (médicament utilisé dans certaines maladies infectieuses).

Faites attention avec Nifedipine Pharmamatch retard

- si vous souffrez d'une baisse du débit sanguin dans les doigts et/ou les orteils, provoquée par une sténose des veines (ischémie). La nifédipine peut aggraver la baisse du débit sanguin.

- si vous êtes victime de graves douleurs thoraciques, ou si vos douleurs thoraciques empirent. Le cas échéant, vous devez arrêter de prendre Nifedipine Pharmamatch retard et contacter votre médecin.
- si la force de pompage du cœur est insuffisante (décompensation cardiaque). La nifédipine peut aggraver une décompensation cardiaque existante.
- si vous souffrez de diarrhée. La durée d'action de la nifédipine peut être raccourcie.
- si vous souffrez d'une grave sténose du tractus gastro-intestinal. Une constipation (obstruction) peut survenir. Les comprimés Nifedipine Pharmamatch retard ne doivent pas être prescrits à ces patients.
- si vous êtes porteurs d'une stomie. Vous ne devez pas utiliser ce médicament dans ce cas.
- en cas de fécondation *in vitro* (FIV). La nifédipine peut réduire les chances de conception.
- si votre pression artérielle est basse (hypotension). La nifédipine peut réduire davantage la pression artérielle.
- si vous avez du diabète. Les patients diabétiques qui utilisent Nifedipine Pharmamatch retard doivent faire contrôler leur diabète.
- si vous utilisez d'autres médicaments pour traiter une pression artérielle élevée, dans la mesure où ces médicaments peuvent accroître l'effet de Nifedipine Pharmamatch retard sur la pression artérielle.
- si votre pression artérielle continue à augmenter malgré le traitement (hypertension maligne).

Vous ne devez pas utiliser Nifedipine Pharmamatch retard pour traiter une crise d'angine avérée mais plutôt pour réduire leur fréquence au fil du temps.

Vous ne devez pas utiliser Nifedipine Pharmamatch retard pour la prévention secondaire d'une crise cardiaque.

Dosage en cas de fonction hépatique réduite

Si votre fonction hépatique est inférieure à la normale, votre médecin peut vous prescrire un dosage plus faible.

Dosage en cas de fonction rénale réduite

L'ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. Les patients sous dialyse et présentant une pression artérielle très élevée et une faible volémie peuvent être victimes d'une chute de pression artérielle soudaine s'ils prennent Nifedipine Pharmamatch retard. Si vous êtes sous dialyse, veuillez consulter votre médecin avant de prendre ce médicament.

Utilisation chez l'enfant

L'utilisation de nifédipine n'est pas recommandée chez l'enfant.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, notamment de la rifampicine, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

L'effet de la nifédipine sur la réduction de la pression artérielle peut être aggravé par l'absorption de jus de pamplemousse. Il n'est pas recommandé de boire du jus de pamplemousse lors d'un traitement par Nifedipine Pharmamatch retard.

Il est recommandé de prendre les comprimés Nifedipine Pharmamatch le matin avec un verre d'eau (pas de jus de pamplemousse).

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Grossesse

L'innocuité de la nifédipine pendant la grossesse n' a pas été démontrée. La nifédipine est contre-indiquée pendant la grossesse et n'est pas recommandée chez les femmes ayant un désir de grossesse dans un proche avenir.

Allaitement

Une petite quantité de nifédipine passe dans le lait maternel et l'effet sur le nouveau-né est inconnu. Aussi, par mesure de précaution, il est recommandé d'arrêter l'allaitement.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

La nifédipine peut provoquer des étourdissements, des céphalées, une fatigue ou des nausées, notamment en début de traitement, après un changement de médicament ou en cas d'absorption concomitante d'alcool. Par conséquent, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être réduite.

Informations importantes concernant certains composants de Nifedipine Pharmamatch retard

Nifedipine Pharmamatch retard contient du lactose. Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Dosage

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La posologie initiale habituelle est d'un comprimé de 30 mg une fois par jour. Si nécessaire, votre médecin peut augmenter la dose à 90 mg une fois par jour.

Comment prendre le médicament

Vous ne devez ni mâcher ni casser les comprimés. Il est recommandé de prendre les comprimés le matin avec un verre d'eau (pas de jus de pamplemousse).

Durée du traitement

Votre médecin déterminera la durée du traitement. Vous ne devez arrêter le traitement que sur avis de votre médecin.

Conduite à tenir en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de Nifedipine Pharmamatch retard que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. L'élimination du produit et le rétablissement de conditions cardiovasculaires stables peuvent s'avérer nécessaires.

Si vous prenez une dose trop élevée de nifédipine, vous pouvez être victime d'une chute de la pression artérielle (hypotension), qui se caractérise par des symptômes tels que des étourdissements, nausées, vomissements, somnolence, confusion, léthargie, bouffées congestives, manque d'oxygène (hypoxie), céphalées ou rougeurs du visage. Une perte de conscience peut éventuellement survenir. Une fréquence cardiaque plus rapide ou plus lente constitue également un symptôme de surdosage.

En cas de surdosage, il est recommandé d'allonger le patient et de lui surélever les jambes, par exemple en utilisant des oreillers.

Si vous oubliez de prendre Nifedipine Pharmamatch retard

Si vous avez oublié de prendre Nifedipine Pharmamatch retard, prenez-le le plus vite possible. Cependant, s'il est presque déjà le moment de prendre la dose suivante (c'est-à-dire, que vous avez manqué une journée), sautez la dose oubliée et continuez à prendre le médicament conformément à la posologie normale. En cas d'incertitude, contactez toujours votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Nifedipine Pharmamatch retard

Si vous arrêtez brusquement de prendre ce médicament, les symptômes que vous présentiez avant de prendre ce médicament réapparaîtront. En cas d'incertitude, contactez toujours votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez de plus amples informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Nifedipine Pharmamatch retard est susceptible d'avoir des effets indésirables.

Les effets indésirables sont les suivants :

Très fréquents (plus d'1 patient sur 10) :

- céphalées
- bouffées congestives
- gonflement, notamment des chevilles et des jambes
- vertiges
- sensations ébrieuses
- sensation de pression dans la tête.

Fréquents (plus d'1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

- angine de poitrine (en cas de sevrage brusque de nifédipine)
- pouls irrégulier (palpitations)
- insuffisance cardiaque
- fatigue
- constipation
- étourdissements
- nausées
- fréquence accrue ou aggravation de l'angine de poitrine
- manque accru d'oxygène dans le cœur, y compris crise cardiaque
- pression artérielle basse (hypotension)
- baisse soudaine de la pression artérielle survenant en position debout (hypotension orthostatique).

Peu fréquents (plus d'1 patient sur 1 000, mais moins d'1 patient sur 100) :

- troubles du rythme cardiaque
- sensibilité accrue, en particulier dans les bras et les jambes
- réactions oculaires telles que douleur oculaire, troubles temporaires de la vue
- tremblement des doigts
- fièvre lors des premiers jours suivant le début du traitement
- augmentation transitoire des enzymes hépatiques
- reflux œsophagien
- hépatite allergique
- augmentation de la pression artérielle dans la veine portale chez les patients atteints de cirrhose alcoolique du foie
- dégradation de la membrane muqueuse de l'utérus (endomètre atrophique)
- baisse du débit sanguin dans les doigts et les orteils (baisse du débit sanguin digital) chez les patients atteints du syndrome de Raynaud

Rares (plus d'1 patient sur 10 000, mais moins d'1 patient sur 1 000) :

- éruption cutanée
- crampes musculaires
- gingivite
- Substances étrangères trouvées dans l'estomac (bézoard)

- légère hyperplasie des tissus mammaires chez les hommes âgés (gynécomastie)

Très rares (Moins d'1 patient sur 10 000) :

- énurésie nocturne
- dépression
- phlyctène de la peau en cas d'exposition au soleil (phototoxicité)
- brusque aggravation de la fonction rénale chez les patients présentant des problèmes rénaux chroniques
- gonflement autour des yeux (œdème périorbitaire)
- bourdonnement des oreilles (acouphène)
- liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- évanouissement (syncope)
- bloc cardiaque
- exfoliation ou desquamation de la peau (dermatite exfoliative)
- phlyctène sévère de la peau et/ou des membranes muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux (signe du syndrome de Steven-Johnson)
- éruptions cutanées (érythème multiforme, pemphigus, érythème pigmenté fixe, urticaire)
- production réduite de globules rouges (anémie aplasique)
- augmentation de la kaliémie (concentration de potassium dans le plasma sanguin, en cas d'utilisation concomitante avec un autre médicament appelé propranolol)

Si l'un des effets mentionnés se manifeste de manière inquiétante, ou si vous ressentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

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

Ne pas utiliser Nifedipine Pharmamatch retard au-delà de la date de péremption mentionnée sur la boîte après les mentions « Date de péremption » ou « Expire le », les deux premiers numéros désignant le mois, les deux derniers numéros représentant l'année. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Conserver les comprimés Nifedipine Pharmamatch retard dans leur emballage d'origine.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il convient de faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Nifedipine Pharmamatch retard

- La substance active est la nifédipine. Chaque comprimé à libération prolongée Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg contient 60 mg de nifédipine.
- Les autres composants sont les suivants : carbomère, dioxyde de silicium colloïdal (E551), hypromellose (E464), monohydrate de lactose, stéarate de magnésium (E572), copolymère d'acide méthacrylique, macrogol, povidone (E1201), oxyde de fer rouge (E172), talc (E533b), dioxyde de titane (E171).

Qu'est ce que Nifedipine Pharmamatch retard et contenu de l'emballage extérieur

Nifedipine Pharmamatch retard se présente sous forme de comprimés à libération prolongée, commercialisés sous la forme de comprimés ronds et biconvexes de couleur rouge clair.

Plaquettes calendaires de 28 comprimés (2 plaquettes de 14 comprimés chacune).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Pharmamatch B.V.
Postbus 82
3930 EB Woudenberg
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.