

1. DENOMINATION

ADALATE® 20 mg L.P., comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nifédipine 20,00 mg

Pour un comprimé enrobé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

1 comprimé deux fois par jour à avaler sans croquer, avec un peu de liquide.

4.3. Contre-indications

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

- hypersensibilité connue à la nifédipine,
- infarctus du myocarde datant de moins de 1 mois,
- angor instable (voir rubrique 4.4)
- choc cardio-vasculaire (voir rubrique 4.4)
- en association avec le diltiazem (voir rubrique 4.5)

Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse ou l'allaitement (voir Rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi

- La prudence est recommandée chez les patients dans des conditions hémodynamiques précaires (hypovolémie, hypotension sévère avec pression systolique inférieure à 90 mmHg, collapsus, dysfonctionnement systolique sévère du ventricule gauche, insuffisance cardiaque cliniquement significative, sténose aortique sévère).
- La nifédipine n'affecte pas la conduction cardiaque. Cependant, par référence aux autres antagonistes calciques, la prudence s'impose en cas de dysfonctionnement sinusal et d'anomalie de la conduction.
- Du fait de son métabolisme hépatique, la nifédipine doit être administrée sous surveillance chez les sujets insuffisants hépatiques..Chez les insuffisants hépatiques sévères, une diminution de la posologie peut être nécessaire.
- En cas de constipation sévère, il est conseillé d'administrer des lubrifiants pour éviter l'aggravation excessive de la constipation.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Association contre-indiquée

+ **Diltiazem**

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

- Associations déconseillées

+ **Ciclosporine.**

Risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies.
Utiliser une autre dihydropyridine.

+ **Dantrolène (perfusion)**

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène IV.
L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

- Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ **Baclofène.**

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

+ **Phénytoïne.**

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage (en particulier neurologiques). Mécanisme invoqué : déplacement de la fixation protéique de la phénytoïne et inhibition de son métabolisme.
Surveillance clinique et réduction des doses de phénytoïne dès l'apparition des signes de surdosage. Contrôler les concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ **Cimétidine (≥ 800 mg/jour).**

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

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

+ **Itraconazole, Kétoconazole**

Risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'antifongique azolé et après son arrêt.

+ **Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone)**

Diminution des concentrations plasmatiques de la nifédipine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la nifédipine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ **Rifampicine**

Diminution des concentrations plasmatiques de la nifédipine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la nifédipine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

- **Associations à prendre en compte**

+ **Alphabloquants y compris à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine)**

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ **Antihypertenseurs sauf alpha-bloquants**

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ **Amifostine**

Majoration de l'hypotension par addition d'effets indésirables.

+ **Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques**

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif)

* **Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ **Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque**

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines plus ou moins marqué et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ **Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone)**

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un risque tératogène et foetotoxique de la nifédipine.

En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour.

Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la nifédipine est insuffisant à ce jour pour pouvoir exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de la nifédipine est déconseillée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive. Toutefois, la découverte d'une grossesse sous nifédipine n'en justifie pas l'interruption.

En cas d'exposition au premier trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale orientée sur le cœur et le squelette peut être envisagée.

Allaitement

La nifédipine passe dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter, si cela est possible, l'administration de ce médicament chez la femme qui allaite.

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

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

4.8. Effets indésirables

Troubles généraux :

- rougeurs du visage accompagnées ou non de céphalées et bouffées de chaleur plutôt en début du traitement.
- asthénie, œdème périphérique, particulièrement des membres inférieurs.

Troubles cardio-vasculaires :

- Des douleurs thoraciques, voire un angor ont été rarement observés, en particulier chez le coronarien. Elles imposent l'arrêt du traitement,
- Tachycardie et palpitations en début de traitement, devant faire réévaluer la posologie du traitement par bêtabloquant,
- vasodilatation, hypotension, hypotension orthostatique.

Troubles digestifs :

Diarrhée, gastralgies, nausées, douleur abdominale, constipation, dyspepsie, exceptionnellement, atteintes hépatiques (cholestase intra-hépatique, ictère, augmentation des transaminases). Des atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivites ou hyperplasie gingivale ont été rapportées. Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène bucco-dentaire soignée.

Troubles hématologiques :

Exceptionnellement : agranulocytose.

Troubles du métabolisme :

Exceptionnellement : hyperglycémie.

Troubles endocriniens :

Exceptionnellement : gynécomastie.

Troubles de l'appareil locomoteur :

Des crampes ont été observées.

Troubles neurologiques :

Paresthésie, tremblements, étourdissements pouvant être liés à l'hypotension, sensations vertigineuses, des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Troubles respiratoires :

Dyspnée.

Troubles cutanés :

- Possibilité de survenue d'allergie et de réactions d'hypersensibilité à type de prurit, urticaire, œdème de Quincke ainsi que des réactions cutanées diverses,
- Exceptionnellement : réaction de photosensibilité, dermatite exfoliative, érythromélgie.

Troubles urinaires :

Exceptionnellement : polyurie, nycturie

4.9. Surdosage

Les symptômes suivants sont observés en cas de surdosage :

Une augmentation de la fréquence cardiaque, une hypotension, des troubles du rythme cardiaque à type de bradycardie/tachycardie, un choc cardiogénique avec œdème pulmonaire, une hyperglycémie, une acidose métabolique, une hypoxie, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

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

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

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

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

En cas de surdosage massif : une perfusion de gluconate de calcium semble être indiquée (10-20 ml d'une solution de gluconate de calcium à 10 % en administration IV lente, de façon répétitive si nécessaire). Veiller au maintien du rythme, de la conduction et du débit cardiaque.

Une hypotension importante peut être contrôlée par perfusion IV prudente de tout mode d'expansion volémique en tenant compte du risque de surcharge hydrique

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

INHIBITEURS CALCIQUES SELECTIFS A EFFETS VASCULAIRES

Code ATC : C08CA05

La nifédipine inhibe à de très faibles concentrations la pénétration et la diffusion des ions calcium dans les cellules du muscle lisse.

Le calcium joue un rôle sur l'activation du couplage excitation-contraction. En inhibant le tonus artériel par ce mécanisme, la nifédipine entraîne une vasodilatation, en abaissant les résistances artériolaires et le niveau de pression artérielle.

Cette vasodilatation s'accompagne :

- d'une augmentation du diamètre artériel,
- d'une préservation, voire d'une augmentation des flux sanguins périphériques et des débits locorégionaux (rénal, cérébral),
- d'une augmentation de la compliance artérielle (distensibilité).

En administration chronique :

- il n'a pas été observé de variation nette du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, ni de prise de poids sous traitement prolongé ; ces éléments sont en faveur d'une absence de rétention hydrosodée ;
- l'accélération de la fréquence cardiaque n'est pas observée.

En administration aiguë la réduction de pression artérielle est liée au niveau du taux plasmatique de nifédipine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans sa forme L.P. la nifédipine se trouve sous forme microcristalline à vitesse de dissolution lente. Sa résorption est donc plus lente que celle de la forme à libération immédiate.

Après administration orale, la nifédipine est presque entièrement absorbée (95%). La concentration plasmatique est maximale 2 à 4 heures après l'administration.

Un "écrêtement" du pic de la concentration et un ralentissement de l'élimination par rapport à une forme à libération immédiate sont la conséquence de la réduction de vitesse de résorption. La demi-vie apparente d'élimination de la forme LP varie de 6 à 11h.

La bio disponibilité absolue de la nifédipine administrée par voie orale est d'environ 50 % en raison d'un effet de premier passage hépatique. La prise simultanée de nourriture conduit à ralentir mais non à diminuer l'absorption.

La fixation protéique est de 90 à 95 %.

Chez l'homme, la nifédipine est presque entièrement métabolisée au niveau du foie en plusieurs métabolites inactifs.

80 à 90 % de la substance sont éliminés par le rein, plus de 90 % de cette quantité se retrouvent dans les urines des 24 heures ; 15 % environ sont éliminés par les fèces.

Il n'y a donc pas d'accumulation de la molécule dans l'organisme après prise répétée de la forme LP.

La nifédipine n'est pas dialysable.

5.3. Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, lactose, polysorbate 80, stéarate de magnésium.
Enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol 4000, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge ;

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 60 ou 180 comprimés sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

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

BAYER SANTE

220 Avenue de la Recherche

59120 LOOS

Standard : 03 28 16 34 00.

Pharmacovigilance (N°Vert) : 0 800 87 54 54.

www.bayerscheringpharma.fr

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

327 401-1 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)

327 402-8 : 60 comprimés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)

372 387-4 : 180 comprimés à libération prolongée sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)

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

19 octobre 1984/19 octobre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10 Décembre 2010

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Boîte de 30 : Remboursé Séc. Soc. 65 % sur la base du TFR : 4.75 € - Agréé Collect.

Boîte de 60 : Remboursé Séc. Soc. 65 % sur la base du TFR : 8.77 € - Agréé Collect.

Boîte de 180 : Remboursé Séc. Soc. 65 % sur la base du TFR : 23.95 €

V 01/12

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : PR.France@bayer.com