

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 20/10/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NICARDIPINE ARROW 10 mg/10 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de nicardipine..... 10 mg
Pour une ampoule de 10 ml.

1 ml de solution injectable contient 1 mg de chlorhydrate de nicardipine.

Excipient à effet notable : une ampoule de 10 ml contient 500 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La nicardipine par voie intraveineuse est indiquée dans l'urgence hypertensive menaçant le pronostic vital, en particulier en cas de :

- Hypertension artérielle maligne/Encéphalopathie hypertensive.
- Dissection aortique, quand le traitement par des bêta-bloquants à courte durée d'action n'est pas approprié, ou en association avec un bêta-bloquant quand le blocage des récepteurs bêta seul n'est pas efficace.
- Pré-éclampsie sévère, quand d'autres agents antihypertenseurs administrés par voie intraveineuse ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués.

La nicardipine est également indiquée dans le traitement de l'hypertension post-opératoire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'effet antihypertenseur dépend de la dose administrée. La posologie pour atteindre la pression artérielle recherchée peut varier en fonction de la pression artérielle cible, la réponse du patient, et l'âge ou l'état général du patient.

A moins que l'administration ne soit faite par un cathéter veineux central, diluer le produit à une concentration de 0,1 à 0,2 mg/mL avant utilisation (voir rubrique 6.2 pour les informations concernant les solutions incompatibles)

Adultes :

Dose initiale : Le traitement doit commencer par une administration continue de nicardipine à la vitesse de 3-5 mg/h pendant 15 minutes. La vitesse peut être augmentée par palier de 0,5 ou 1 mg toutes les 15 minutes. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 15 mg/h.

Dose d'entretien : Quand la pression cible est atteinte, la dose doit être réduite progressivement, jusqu'à généralement entre 2 et 4 mg/h, afin de maintenir l'efficacité thérapeutique.

Transition vers un agent antihypertenseur oral : stopper l'administration de nicardipine ou baisser la dose en même temps qu'un traitement oral approprié est instauré. Au cours de l'initiation du traitement antihypertenseur oral, prendre en compte le temps de latence avant l'apparition de l'effet du traitement oral. Poursuivre la surveillance de la pression artérielle jusqu'à l'obtention de l'effet recherché.

Le relais peut également être pris par un traitement par administration par voie orale de comprimés de nicardipine 20 mg, à la posologie de 60 mg/jour en 3 doses quotidiennes, ou de gélules à libération prolongée de nicardipine 50 mg, à la posologie de 100 mg/jour en 2 prises quotidiennes.

Patients âgés :

Les études cliniques sur la nicardipine n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux sujets plus jeunes.

Les sujets âgés peuvent être plus sensibles aux effets de la nicardipine en raison d'une altération de la fonction rénale et/ou hépatique. Il est recommandé d'utiliser une perfusion continue de nicardipine en commençant à la dose de 1 à 5 mg/h, en fonction de la pression artérielle et de l'état clinique. Après 30 minutes, en fonction de l'effet observé, la vitesse peut être augmentée ou diminuée par paliers de 0,5 mg/h. La vitesse ne doit pas dépasser 15 mg/h.

Grossesse :

Il est recommandé d'utiliser une perfusion continue de nicardipine débutant à la dose de 1 à 5 mg/h en fonction de la pression artérielle et de l'état clinique. Après 30 minutes, en fonction de l'effet observé, la vitesse peut être diminuée ou augmentée par palier de 0,5 mg/h.

Dans le traitement de la pré-éclampsie, les doses supérieures à 4 mg/h ne sont généralement pas dépassées. La vitesse maximale ne doit pas dépasser 15 mg/h. (Voir rubriques 4.4, 4.6 et 4.8)

Insuffisance hépatique :

La nicardipine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. La nicardipine étant métabolisée par le foie, il est recommandé d'utiliser le schéma posologique préconisé pour les patients âgés chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une diminution du flux sanguin hépatique.

Insuffisance rénale :

La nicardipine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. Chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée, il a été observé une clairance systémique significativement plus basse et une aire sous la courbe plus élevée (AUC). Il est donc recommandé d'utiliser le schéma posologique préconisé pour les patients âgés chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de la nicardipine chez les nouveau-nés de faible poids de naissance, les nouveau-nés, les nourrissons allaités, les nourrissons et les enfants n'ont pas été établies.

La nicardipine doit être utilisée uniquement en cas d'hypertension menaçant le pronostic vital en soins intensifs pédiatriques ou dans des contextes post-opératoires.

Dose initiale : En cas d'urgence, une dose initiale de 0,5 à 5 mcg/kg/min est recommandée.

Dose d'entretien : La dose d'entretien recommandée est de 1 à 4 mcg/kg/min.

La nicardipine doit être utilisée avec précautions chez les enfants atteints d'insuffisance rénale. Dans ce cas, la plus faible posologie efficace doit être administrée.

Mode d'administration

La nicardipine doit être administrée uniquement en perfusion intraveineuse continue.

La nicardipine doit être administrée uniquement par des spécialistes dans un environnement médical bien contrôlé, tel que les hôpitaux et unités de soins intensifs, avec une surveillance continue de la pression artérielle. La vitesse d'administration doit être précisément contrôlée à l'aide d'un pousse-seringue électronique ou d'une pompe volumétrique. La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées au minimum toutes les 5 minutes pendant la perfusion, puis jusqu'à stabilisation des signes vitaux et au moins pendant 12 heures après la fin de l'administration de nicardipine.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Sténose aortique sévère.
- Hypertension compensatoire, en cas de shunt artérioveineux ou de coarctation de l'aorte.
- Angor instable.
- Dans les 8 jours après un infarctus du myocarde.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé d'administrer la nicardipine avec précaution pour éviter une chute excessive de la pression artérielle. En effet, des réductions pharmacologiques rapides de la pression artérielle peuvent entraîner une hypotension systémique et une tachycardie réflexe. Si l'un de ces deux effets apparaît sous nicardipine, il peut être nécessaire de diminuer la dose de moitié ou d'arrêter la perfusion.

Une administration par bolus ou une administration intraveineuse non contrôlée par l'utilisation d'un pousse-seringue électronique ou d'une pompe volumétrique n'est pas recommandée et peut augmenter le risque d'hypotension sévère, en particulier chez les sujets âgés, les enfants, les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique et pendant la grossesse.

Insuffisance cardiaque

La nicardipine doit être utilisée avec précautions chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou d'œdème pulmonaire, en particulier chez les patients avec traitement bêtabloquant concomitant, en raison du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Maladie cardiovasculaire ischémique

La nicardipine est contre-indiquée dans l'angor instable et dans les suites immédiates d'un infarctus du myocarde (voir rubrique 4.3).

La nicardipine doit être utilisée avec précautions chez les patients pour lesquels une ischémie coronarienne est suspectée. Occasionnellement, des patients ont développé une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la sévérité de l'angor à l'initiation ou lors d'augmentation des doses de nicardipine, ou au cours du traitement.

Grossesse

En raison du risque d'hypotension maternelle sévère et d'hypoxie fœtale potentiellement fatale, la diminution de la pression artérielle doit être progressive et toujours étroitement surveillée. En raison du risque potentiel d'œdème pulmonaire ou d'une diminution excessive de la pression artérielle, des précautions doivent être prises en cas d'administration concomitante de sulfate de magnésium.

Des cas d'œdèmes pulmonaires aigus ayant été rapportés durant la grossesse, la nicardipine doit être administrée avec précaution chez les femmes enceintes, et celles-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler l'apparition éventuelle d'un œdème pulmonaire aigu. En cas de survenue d'un œdème pulmonaire aigu, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par la nicardipine et d'instaurer un traitement approprié.

Patients avec des antécédents de dysfonctionnement hépatique ou d'insuffisance hépatique

Il a été rapporté de rares cas d'anomalies de la fonction hépatique possiblement associées à l'administration de nicardipine. Les groupes potentiellement à risque correspondent aux patients ayant des antécédents de dysfonctionnement hépatique ou ceux présentant une insuffisance hépatique à l'initiation du traitement par la nicardipine. La nicardipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

La nicardipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'hypertension portale

Il a été rapporté que des doses élevées de nicardipine administrée par voie intraveineuse peuvent aggraver l'hypertension portale et l'index de circulation collatérale porto-systémique chez les patients cirrhotiques.

Patients avec hypertension intracrânienne préexistante

La nicardipine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant un risque d'augmentation de la pression intracrânienne. La pression intracrânienne doit être surveillée pour permettre le calcul de la pression de perfusion cérébrale.

Patients présentant un accident vasculaire cérébral

La nicardipine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un infarctus cérébral aigu. L'épisode d'hypertension qui accompagne souvent un accident vasculaire cérébral n'est pas une indication pour un traitement antihypertenseur d'urgence.

L'utilisation de médicaments antihypertenseurs n'est pas recommandée en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique, sauf si l'accès hypertensif empêche l'administration d'un traitement adéquat (par ex. thrombolytique) ou en cas d'autres atteintes organiques potentiellement fatales à court terme.

Association avec des bêta-bloquants

Des précautions sont nécessaires lors de l'administration de la nicardipine en association avec un bêta-bloquant chez des patients présentant une diminution de la fonction cardiaque. Dans de tels cas, la posologie du bêta-bloquant doit être ajustée en fonction de la situation clinique individuelle. (Voir rubrique 4.5)

Réactions au site d'injection

Des réactions au site de perfusion peuvent survenir, en particulier lors d'administrations prolongées et dans les veines périphériques. Il est conseillé de changer de site de perfusion en cas de suspicion d'une irritation au niveau du site d'injection. L'utilisation d'une voie veineuse centrale ou d'une solution plus diluée peut réduire le risque de survenue de réaction au niveau du site d'injection.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la nicardipine en IV n'ont pas été testées au cours d'essais cliniques contrôlés chez les nourrissons ou les enfants, il est donc nécessaire de prendre des précautions particulières dans cette population (voir rubrique 4.2).

Excipient

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

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

Associations déconseillées

Dantrolène

Avec le dantrolène administré par perfusion :

Dans des études chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observées lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. 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

Idélalisib

Majoration des effets indésirables de la nicardipine, à type d'hypotension orthostatique, notamment chez le sujet âgé.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la nicardipine pendant le traitement par l'idélalisib et après son arrêt.

Immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)

Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, par inhibition de son métabolisme. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant le traitement et après l'arrêt.

Inducteurs et inhibiteurs du cytochrome CYP3A4

La nicardipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante d'agents inducteurs du CYP 3A4 (tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone et rifampicine) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de nicardipine par augmentation de son métabolisme hépatique.

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

L'administration simultanée d'agents inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (tels que cimétidine, clarithromycine, cobicistat, érythromycine, itraconazole, jus de pamplemousse, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télaprèvir, télichromycine, voriconazole) peut augmenter la concentration plasmatique de nicardipine. Majoration des effets indésirables de la nicardipine, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé.

L'administration simultanée d'inhibiteurs des canaux calciques et d'itraconazole a montré un risque accru d'effets indésirables, particulièrement d'œdèmes dus à une baisse du métabolisme hépatique de l'inhibiteur des canaux calciques.

Surveillance clinique et adaptation posologique de la nicardipine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique puissant du CYP3A4 et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

Effet antihypertenseur additif potentiel

Les médicaments susceptibles de potentialiser l'effet antihypertenseur de la nicardipine lors de l'administration concomitante, avec un risque d'hypotension orthostatique majoré, incluent le baclofène, les alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine), les antihypertenseurs alpha-bloquants (doxazosine, prazosine, urapidil), les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques, les opioïdes et l'amifostine.

Dérivé nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

Anesthésiques par inhalation

L'administration simultanée de nicardipine et d'anesthésiques par inhalation pourrait induire un effet hypotenseur additif ou synergique, ainsi qu'une inhibition par les anesthésiques de l'augmentation baroréflexe de la fréquence cardiaque associée aux vasodilatateurs périphériques. Des données cliniques limitées suggèrent que l'effet des anesthésiques inhalés (par ex. isoflurane, sévoflurane et enflurane) sur la nicardipine paraît modéré.

Augmentation de l'effet inotrope négatif

La nicardipine peut augmenter l'effet inotrope négatif des bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) et entraîner une hypotension, une défaillance cardiaque chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (voir rubrique 4.4). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

La nicardipine peut augmenter l'effet inotrope négatif des bêta-bloquants (sauf esmolol) et entraîner une hypotension, une défaillance cardiaque chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (voir rubrique 4.4) (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.

Magnésium

En raison du risque potentiel d'œdème pulmonaire ou d'une diminution excessive de la pression artérielle, des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante de sulfate de magnésium (voir rubrique 4.4)

Digoxine

Des études pharmacocinétiques ont montré que la nicardipine augmente les taux plasmatiques de digoxine. Les taux de digoxine doivent être surveillés lors de l'initiation d'un traitement concomitant par nicardipine.

Diminution de l'effet antihypertenseur

La nicardipine en association avec les corticostéroïdes intraveineux (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) et le tétracosactide (excepté l'hydrocortisone utilisée comme traitement de substitution dans la maladie d'Addison) peut entraîner une réduction de l'effet antihypertenseur

Inhibiteurs neuromusculaires compétitifs

Des données limitées suggèrent que la nicardipine, comme d'autres inhibiteurs des canaux calciques, augmente le bloc neuromusculaire probablement en agissant sur la région post-synaptique. L'utilisation concomitante de nicardipine pourrait réduire la dose de vécuronium à perfuser. L'antagonisation du bloc neuromusculaire par la néostigmine ne semble pas affectée par la perfusion de nicardipine. Aucune surveillance supplémentaire n'est nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. La nicardipine ne devrait être utilisée que si le bénéfice est supérieur au risque car une réduction du poids de naissances chez les nouveau-nés a été rapportée en association avec des inhibiteurs des canaux calciques.

Des données pharmacocinétiques limitées ont montré que la nicardipine IV ne s'accumule pas ; le passage de la barrière placentaire est faible.

En pratique clinique, l'utilisation de nicardipine pendant les deux premiers trimestres dans un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet tératogène ni fœtotoxique particulier.

L'utilisation de nicardipine pour traiter une pré-éclampsie sévère pendant le troisième trimestre de grossesse pourrait potentiellement produire un effet tocolytique qui pourrait potentiellement interférer avec l'induction spontanée du travail.

Des œdèmes pulmonaires aigus ont été observés lors de l'utilisation de nicardipine comme tocolytique pendant la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.8), particulièrement en cas de grossesse multiple (jumeaux ou plus), par voie

intraveineuse et/ou avec utilisation concomitante de bêta-2-agonistes. La nicardipine ne doit pas être utilisée en cas de grossesse multiple ni chez des femmes enceintes dont l'état cardiovasculaire est compromis, à moins qu'il n'y ait aucune autre alternative acceptable.

Allaitement

La nicardipine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Sans objet.

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. Des précautions devront être prises car les effets hypotenseurs de ce médicament peuvent provoquer des sensations vertigineuses.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La majorité des effets indésirables de la nicardipine sont la conséquence de ses effets vasodilatateurs. Les effets les plus fréquents sont des céphalées, des vertiges, des œdèmes périphériques, des palpitations et des bouffées congestives.

Liste tabulée des effets indésirables

Les réactions indésirables énumérées ci-dessous ont été observées pendant des études cliniques et/ou après commercialisation et sont basées sur des données issues d'essais cliniques et classifiées par classe de système d'organe MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée : thrombopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées
	Fréquent : vertiges
Affections cardiaques	Fréquent : œdèmes des membres inférieurs, palpitations
	Fréquent : hypotension, tachycardie
	Fréquence indéterminée : bloc auriculo-ventriculaire, angine de poitrine
Affections vasculaires	Fréquent : hypotension orthostatique
	Fréquence indéterminée : bouffées congestives et rougeur de la face (flushing)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée : œdème pulmonaire*
Affections gastro-intestinales	Fréquent : nausées, vomissements
	Fréquence indéterminée : iléus paralytique
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée : augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée : érythème, rash cutané
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée : phlébite
Investigations	Fréquence indéterminée : augmentation des enzymes hépatiques

*des cas ont également été signalés lors de l'utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Un surdosage avec le chlorhydrate de nicardipine peut potentiellement entraîner les symptômes suivants: hypotension marquée, bradycardie, palpitations, bouffées congestives, somnolence, collapsus, œdèmes périphériques, confusion, troubles de l'élocution et hyperglycémie. Chez l'animal, le surdosage a également entraîné des anomalies réversibles de la fonction hépatique, des nécroses hépatiques focales sporadiques et un bloc progressif de la conduction auriculo-ventriculaire.

Prise en charge

En cas de surdosage, il est recommandé de prendre les mesures de routine, notamment une surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire. En plus des mesures générales, les solutions intraveineuses de calcium et les vasopresseurs sont cliniquement indiqués pour les patients exprimant les effets du bloc de l'entrée calcique. L'hypotension grave peut être traitée par une perfusion intraveineuse d'une solution de remplissage et la position allongée avec élévation des jambes.

La nicardipine n'est pas dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEURS CALCIQUES SELECTIFS A EFFETS VASCULAIRES, code ATC : C08CA04 (système cardiovasculaire).

Mécanisme d'action

La nicardipine est un inhibiteur des canaux calciques lents de deuxième génération, appartenant au groupe des phényl-dihydropyridines. La nicardipine a une sélectivité plus élevée pour les canaux calciques de type L du muscle lisse vasculaire que pour les cardiomyocytes. Elle inhibe à très faibles concentrations la pénétration intracellulaire du calcium. Son action s'exerce de façon prépondérante au niveau de la musculature lisse artérielle. Ceci se reflète par des changements relativement importants et rapides de la pression artérielle, avec des changements inotropes minimes de la fonction cardiaque (effet baroréflexe).

Effets pharmacodynamiques

Administrée par voie générale, la nicardipine est un vasodilatateur puissant qui diminue les résistances périphériques totales et abaisse la pression artérielle. La fréquence cardiaque est transitoirement augmentée ; le débit cardiaque, du fait de la diminution de la post-charge, s'accroît de manière importante et durable.

Chez l'homme, l'action vasodilatatrice porte aussi bien en administration aiguë qu'en chronique sur les petits et gros troncs artériels, augmentant le débit et améliorant la compliance artérielle. La résistance vasculaire rénale est diminuée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La nicardipine est fortement liée aux protéines plasmatiques, sur une large gamme de concentrations.

Biotransformation

La nicardipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Des études chez l'homme en dose unique, ou en administrations répétées 3 fois par jour pendant 3 jours, ont montré que moins de 0,03% de nicardipine inchangée est retrouvée dans l'urine après administration orale ou intraveineuse. Le métabolite prédominant dans l'urine humaine est le glucuronide de la forme hydroxy, formé par clivage oxydatif du groupe N-méthylbenzyle et l'oxydation du cycle pyridine.

Élimination

Dans les 96 heures après administration simultanée d'une dose intraveineuse de nicardipine marquée et d'une dose orale de 30 mg toutes les 8 heures, 49% de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 43% dans les fèces. Aucun des produits administrés n'a été retrouvé dans l'urine sous forme de nicardipine inchangée. Le profil d'élimination du médicament après une dose intraveineuse comporte trois phases, avec des demi-vies correspondantes : alpha 6,4 min, bêta 1,5 heures, gamma 7,9 heures.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la nicardipine administrée par voie intraveineuse a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse (clairance de la créatinine < 10 mL/min), insuffisance rénale sévère/modérée (clairance de la créatinine 10 - 50 mL/min) et chez les patients avec une clairance de la créatinine > 50 mL/min. A l'état d'équilibre, la C_{max} et l'AUC étaient significativement supérieures et la clairance significativement inférieure chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère/modérée par rapport aux sujets avec clairance de la créatinine >50 mL/min. Il n'y avait pas de différence significative des principaux paramètres pharmacocinétiques entre atteinte sévère de la fonction rénale et fonction rénale normale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, il a été montré que la nicardipine passe dans le lait des femelles allaitantes. Des études chez l'animal ont rapporté l'excrétion du produit dans le lait maternel. Lors d'études chez l'animal avec administration à forte dose en phase terminale de grossesse, il a été rapporté une augmentation des morts fœtales, des troubles de la délivrance, une diminution du poids à la naissance et une suppression de la croissance pondérale postnatale. Cependant, il n'a pas été rapporté de toxicité pour la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sorbitol (E420), acide citrique monohydraté, citrate de sodium, acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

- Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.
- Précipitation avec les produits présentant en solution, un pH supérieur à 6 (par exemple: solution bicarbonatée, soluté de Ringer, diazépam, furosémide, méthohexital sodique, thiopental).
- Risque d'absorption de la nicardipine sur les matériaux plastiques des dispositifs de perfusion en présence de solutions salines.

6.3. Durée de conservation

18 mois.

La stabilité physicochimique de la solution non diluée dans une seringue en polypropylène ou de la solution après dilution dans du glucose 5 % à la concentration de 4 mg/50 ml dans une seringue en polypropylène a été démontrée pendant 48 heures à 25°C. Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 5, 10 et 50.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament peut être mélangé avec du glucose 5 %.

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

EUGIA PHARMA (MALTA) LTD

VAULT 14, LEVEL 2

VALLETTA WATERFRONT

FLORIANA, FRN 1914

MALTE

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

- 416 170-5 ou 34009 416 170 5 8: 10 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 5.
- 416 864-7 ou 34009 416 864 7 4: 10 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 10.
- 579 570-2 ou 34009 579 570 2 5: 10 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 50.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R-5121-96 du code de la santé publique.