

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nicardipine Aguetant 1 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 1 mg de chlorhydrate de nicardipine.
Chaque ampoule de 10 ml contient 10 mg de chlorhydrate de nicardipine.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du sodium.

Chaque ml de solution contient 0,039 mg équivalent à 0,0017 mmol de sodium.
Chaque ampoule de 10 ml contient 0,39 mg équivalent à 0,017 mmol de sodium.

Chaque ml de solution contient 50 mg de sorbitol (E420).
Chaque ampoule de 10 ml contient 500 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion (perfusion).
Solution translucide de couleur jaune pâle.
pH 3,2 – 3,8
Osmolalité 280 – 320 mOsm/kg

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nicardipine Aguetant 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

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 tension artérielle.

Posologie

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

A moins que l'administration ne soit réalisée 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 compatibles)

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 paliers 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 tension 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 : arrêter 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 gélules de nicardipine 20 mg, à la posologie de 60 mg/jour en 3 doses quotidiennes, ou de comprimés 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 de réaliser une perfusion continue de nicardipine en commençant à la dose de 1 à 5 mg/h, en fonction de la tension 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 de réaliser une perfusion continue de nicardipine débutant à la dose de 1 à 5 mg/h en fonction de la tension artérielle et de l'état clinique. Après 30 minutes, en fonction de l'effet observé, la vitesse peut être diminuée ou augmentée par paliers 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 cependant 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 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 µg/kg/min est recommandée.

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

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

Mode d'administration

La nicardipine doit être administrée par perfusion intraveineuse continue uniquement.

La vitesse d'administration doit être contrôlée avec précision, à l'aide d'un pousse-seringue électronique ou d'une pompe volumétrique. La tension 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

Mises en garde

Il est recommandé d'administrer la nicardipine avec prudence afin d'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 bêta-bloquant 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 dysfonction 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 dysfonction 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 souffrant d'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 présentant 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.

Précautions d'emploi

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. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de stricte nécessité.

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, l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse a provoqué une fibrillation ventriculaire fatale. L'association d'un inhibiteur des canaux calciques 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 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 de l'enzyme CYP3A4 (tels que cimétidine, clarithromycine, cobicistat, érythromycine, itraconazole, jus de pamplemousse, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télaprèvir, télithromycine, 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.

Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Majoration du risque d'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 (p. 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

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de la nicardipine chez la femme enceinte.

En pratique clinique, l'utilisation de nicardipine par voie intraveineuse au cours des deux premiers trimestres dans un nombre limité de grossesses n'a révélé à ce jour aucune malformation ni un effet 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), surtout en cas de grossesse multiple (jumeaux ou plus), par voie intraveineuse et/ou avec utilisation concomitante de bêta-2-agonistes. Une diminution du poids des nouveau-nés a également été signalée.

Les études animales sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir section 5.3).

La nicardipine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques potentiels. La nicardipine ne doit pas être utilisée en cas de grossesse multiple ni chez des femmes enceintes présentant des troubles cardiovasculaires, sauf s'il n'existe pas d'autre alternative acceptable.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion de la nicardipine dans le lait (pour plus de détails, voir rubrique 5.3).

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

En conséquence, la nicardipine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Pas de données disponibles.

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

Les réactions au médicament, variables d'un individu à l'autre, peuvent altérer la capacité à conduire des véhicules ou l'utilisation des machines. Plus particulièrement au début ou en cas de modification du traitement ainsi qu'en association avec 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 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 fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
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	Oedèmes des membres inférieurs, palpitations
	Fréquent	Hypotension, tachycardie
	Fréquence indéterminée	Bloc auriculoventriculaire, angine de poitrine
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique, flushing
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Oedème pulmonaire*

Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements
	Fréquence indéterminée	Iléus paralytique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Erythème, 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

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
 Division Vigilance :
 Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
 e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
 ou Division de la pharmacie et des médicaments
 de la Direction de la santé
 Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage avec le chlorhydrate de nifédipine 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 auriculoventriculaire.

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 nifédipine n'est pas dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires, code ATC : C08CA04 (système cardiovasculaire).

Mécanisme d'action

La nifédipine est un inhibiteur des canaux calciques lents de deuxième génération, appartenant au groupe des phényl-dihydropyridines. La nifédipine 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 l'administration intraveineuse de la nicardipine a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse (clairance de la créatinine < 10 ml/min), insuffisance rénale légère/modérée (clairance de la créatinine 10 - 50 ml/min) et fonction rénale normale (clairance de la créatinine >50 ml/min). À l'état d'équilibre, la C_{max} et l'AUC étaient significativement supérieurs et la clairance significativement inférieure chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère/modérée par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale. Il n'y avait pas de différence significative des principaux paramètres pharmacocinétiques entre atteinte sévère de la fonction rénale et fonction rénale normale (voir rubrique 4.4)

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Il existe un risque de précipitation avec les produits présentant en solution un pH supérieur à 6 (par exemple, solution bicarbonatée, soluté de Ringer, diazépam, furosémide, méthohexital sodique, thiopental).

Il existe un risque d'adsorption de la nicardipine sur les matériaux plastiques des dispositifs de perfusion en présence de solutions salines.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans.

Après ouverture :

Solution non diluée : Le médicament doit être utilisé immédiatement.

Solution diluée :

Après dilution, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée après dilution dans une solution de :

- chlorure de sodium à 0,45%,
 - chlorure de sodium à 0,9%,
 - dextrose à 5%,
 - dextrose à 5% dans du chlorure de sodium à 0,45%,
 - dextrose à 5% dans du chlorure de sodium à 0,9% ou
 - dextrose à 5% dans du chlorure de potassium équivalent à 40 mM
- dans des seringues en polypropylène ou poches de perfusion sans PVC pendant 24 heures entre 2 et 8°C et à 30°C à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution n'exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées de conservation et les conditions préalables à l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml en ampoule (verre brun de type I) avec système de rupture OPC (One Point Cut). Boîte de 5, 10 ou 50 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mode d'emploi pour l'ouverture des ampoules

1. Tenir l'ampoule en orientant le point de couleur vers le haut. Si du liquide se trouve dans la partie haute de l'ampoule, tapoter pour le faire descendre dans le corps de l'ampoule.

2. Puis saisir l'extrémité de l'ampoule (au-dessus de point) et exercer une pression pour casser l'ampoule.

Instructions sur la dilution

La miscibilité de Nicardipine Aguettant a été testée avec les liquides de perfusion suivants :

- 0,45 % de chlorure de sodium,
- 0,9 % de chlorure de sodium,
- 5 % de dextrose,
- 5 % de dextrose dans 0,45 % de chlorure de sodium,
- 5 % de dextrose dans 0,9 % de chlorure de sodium ou
- 5 % de dextrose dans 40 mM de chlorure de potassium

La compatibilité de Nicardipine Aguettant diluée a été testée dans un récipient en polypropylène et dans une poche de perfusion sans PVC.

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

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

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
France

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE459342

LU : 2025020026

- 0973751 : boîte de 5 ampoules
- 0973765 : boîte de 10 ampoules
- 0973779 : boîte de 50 ampoules

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

Date de première autorisation : 12/06/2014

Date de dernier renouvellement : 02/08/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2026