

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOXEN 20 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de nicardipine..... 20,00
mg

pour un comprimé de 145,00 mg.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose habituelle

Un comprimé (20 mg) trois fois par jour à prendre avant les repas (matin, midi et soir), en entier, avec de l'eau.

En fonction des chiffres tensionnels, la posologie quotidienne peut être portée à 90 mg (4 comprimés 1/2) par jour également en trois prises.

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.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active (la nicardipine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,

- Infarctus du myocarde datant de moins de 1 mois, angor instable (voir rubrique 4.4),
- Sténose aortique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Le traitement par la nicardipine à courte durée d'action (dosage 20 mg) est susceptible d'induire une chute marquée de la pression artérielle et une tachycardie réflexe, qui peuvent entraîner des complications cardiovasculaires (telles qu'ischémie myocardique). Il est donc recommandé de prendre les précautions nécessaires pour éviter une chute excessive de la pression artérielle.

Insuffisance hépatique

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).

Association avec des bêta-bloquants

Des précautions sont nécessaires lors de l'administration de la nicardipine en association avec un bêta-bloquant chez les patients présentant une diminution de la fonction cardiaque.

Maladie cardiaque ischémique

Le traitement par des dihydropyridines de courte durée d'action peut être associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires ischémiques.

Insuffisance cardiaque

La nicardipine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, en raison du risque d'aggravation de cette insuffisance cardiaque.

?dème pulmonaire aigu lors de la grossesse

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

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

Associations déconseillées

+ Dantrolène

Avec le dantrolène administré en 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

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

Diminution des concentrations plasmatiques de la 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.

+ Idéalisib

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'idéalisib et après son arrêt.

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus et 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 la posologie pendant le traitement et après l'arrêt.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (bocéprévir, cimétidine, clarithromycine, cobicistat, érythromycine, itraconazole, jus de pamplemousse, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole)

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

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

+ Rifampicine

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

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

Associations à prendre en compte

+ Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine), antihypertenseurs alpha-bloquants (doxazosine, prazosine, urapidil)

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

+ Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques, Neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ 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 (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)**

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'ajouter 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.

+ **Dérivé nitrés et apparentés**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ **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 la nicardipine.

+ **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et Minéralocorticoïdes**

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

+ **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.

+ **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 réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une diminution du poids à la naissance et une inhibition de la croissance pondérale post-natale ont été rapportées (voir rubrique 5.3). 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.

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la nicardipine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Des cas d'œdèmes aigus du poumon ont été rapportés lors de l'utilisation de la nicardipine comme agent tocolytique pendant la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.8), en particulier lors de grossesses multiples (gémellaires et plus), et en cas d'administration intraveineuse et/ou d'utilisation concomitante de bêta-2 agonistes.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la nicardipine pendant la grossesse.

Allaitement

La nicardipine passe dans le lait maternel. En conséquence, la nicardipine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement (voir rubrique 5.3).

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

Les effets indésirables rapportés sont généralement bénins et peuvent nécessiter occasionnellement un ajustement de la dose ou plus rarement un arrêt du traitement. La plupart sont la conséquence de l'effet vasodilatateur de la nicardipine.

Les effets indésirables suivants considérés comme listés ont été observés au cours des études cliniques et/ou après commercialisation.

Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare : Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalées Rare : Syncope
Affections cardiaques	Fréquent : Palpitations Rare : Tachycardie, Bloc auriculoventriculaire
Affections vasculaires	Fréquent : Bouffées vasomotrices Rare : Hypotension pouvant être symptomatique Fréquence indéterminée : Hypotension orthostatique, sensation de chaleur
Affections gastro-intestinales	Rare : Atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, Hyperplasie gingivale, Gingivite*, Nausées, Vomissements
Affections hépatobiliaires	Très rare : Anomalies de la fonction hépatique (cas isolés d'hépatites)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée : Erythème, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : ?dèmes périphériques

Investigations

Fréquence indéterminée :
Augmentation des enzymes
hépatiques

*Ces atteintes gingivales sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène bucco-dentaire soignée.

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Des cas d'œdèmes pulmonaires ont également été rapportés à une fréquence indéterminée, en particulier suite à l'utilisation de la nicardipine comme agent 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: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

La nicardipine n'est pas dialysable. Il convient de veiller au maintien du rythme et du débit cardiaques. Un surdosage avec le chlorhydrate de nicardipine peut potentiellement entraîner une hypotension marquée et doit être traité de manière adéquate.

Une hypotension importante peut être combattue par perfusion IV de tout moyen d'expansion volémique.

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 appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle bloque à très faibles concentrations la pénétration intracellulaire du calcium, principalement au niveau des canaux voltage-dépendants. Son action s'exerce de façon prépondérante sur le muscle lisse vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

Administrée par voie générale, la nicardipine est un vasodilatateur puissant qui diminue les résistances périphériques totales et abaisse la pression artérielle.

En cas d'hypotension artérielle excessive, une augmentation de la fréquence cardiaque et des arythmies ventriculaires peuvent être observées.

Le débit cardiaque, du fait de la diminution de la post-charge, s'accroît de manière importante et durable.

L'action vasodilatatrice de la nicardipine s'exerce également au niveau des vaisseaux coronaires et cérébraux.

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. Les résistances vasculaires rénales sont diminuées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, la nicardipine est rapidement et complètement absorbée. Des concentrations plasmatiques sont détectables dès 20 minutes après l'administration et atteignent leurs valeurs maximales entre 20 minutes et deux heures après l'administration (T_{max} moyen = 1 heure). La nicardipine présente une cinétique non-linéaire pour les doses allant de 10 à 40 mg.

Distribution

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

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.

Elimination

Après administration orale d'une dose de nicardipine radioactive en solution, 60% de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 35% a été retrouvée dans les fèces. La majorité de la dose (>90%) a été retrouvée dans les 48 heures suivants l'administration.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la nicardipine administrée par voie orale sous la forme de gélule à libération prolongée de 45 mg a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse (clairance de la créatinine <10 ml/min), d'insuffisance rénale sévère/modérée (clairance de la créatinine 10 - 50 ml/min) et chez des patients ayant 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 une 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. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec d'autres formes orales (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 fin 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 inhibition de la croissance pondérale post-natale. Cependant, il n'a pas été rapporté de toxicité pour la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, carmellose calcique, talc, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC/Aluminium)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

LABORATOIRE X.O

170 BUREAUX DE LA COLLINE

92213 SAINT-CLOUD CEDEX

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

- 34009 327 817 3 7 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 327 819 6 6 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 327 820 4 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 372 256 7 0 : 270 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I