

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOXEN LP 50 mg, gélule à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de nicardipine..... 50,0
mg

pour une gélule

Excipient à effet notoire : saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

LOXEN LP 50 mg est composé de microgranules à libération prolongée immédiate (12,5 mg de chlorhydrate de nicardipine) et de microgranules à libération prolongée lente (37,5 mg). Cette forme permet de maintenir une efficacité antihypertensive sur 12 heures, autorisant l'administration biquotidienne. La posologie est donc d'une gélule, matin et soir avant les repas, à prendre en entier, avec de l'eau.

LOXEN LP 50 mg peut être prescrit :

- en monothérapie ;
- substitué à un autre antihypertenseur ;
- associé aux autres antihypertenseurs, dans ce cas, prendre en compte une majoration de l'action sur la pression artérielle de chacun des médicaments associés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LOXEN LP 50 mg, gélule à libération prolongée 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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Sténose aortique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

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).

Pression artérielle

Il est recommandé de prendre les précautions nécessaires pour éviter une chute excessive de la pression artérielle.

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 cardiovasculaire ischémique

Le traitement par des dihydropyridines à 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 l'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.

+ Baclofène

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

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

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus)

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, si nécessaire, adaptation de la posologie de l'immunosuppresseur et/ou de nicardipine 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.

+ 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.

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 gain de 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

LOXEN n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : ?dèmes périphériques Fréquence indéterminée : Asthénie
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'?dèmes 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 : www.signalement-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 CALCIFIQUES SELECTIFS A EFFETS VASCULAIRES, code ATC : C08CA04

Mécanisme d'action

La nicardipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium (inhibiteur des canaux calciques lents ou antagoniste des ions calcium), appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle bloque à très faibles concentrations la pénétration intracellulaire du calcium, principalement au niveau des canaux voltage-dépendants des muscles lisses vasculaires et cardiaques. Son action s'exerce de façon prépondérante sur le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles du muscle cardiaque et du muscle vasculaire lisse dépendent du mouvement des ions calcium extracellulaires dans ces cellules au travers de canaux ioniques spécifiques.

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.

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 des gélules à libération prolongée, la nicardipine est rapidement et complètement absorbée. Des concentrations plasmatiques sont détectables dès 20 minutes après l'administration et atteignent leurs valeurs maximales sous forme d'un large pic généralement entre une à quatre heures après l'administration.

Distribution

La nicardipine est fortement liée aux protéines plasmatiques, sur une large gamme de concentrations, avec une affinité préférentielle pour les alpha-glycoprotéines et les lipoprotéines. Ce pourcentage n'est pas modifié dans les états pathologiques s'accompagnant d'une modification des concentrations en protéines. Le volume de distribution du produit à l'état d'équilibre est de 1,2 l/kg.

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 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 post-natale. Cependant, il n'a pas été rapporté de toxicité pour la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Talc, polyoxyéthylène glycol 400, polyoxyéthylène glycol 6000, copolymère d'ammonio méthacrylate (type A), polysorbate 80, méthylhydroxypropylcellulose, copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1 :1), microgranules neutres de saccharose et d'amidon de maïs.

Enveloppe de gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127), indigotine (E132) et jaune de quinoléine (E104).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

60 ou 180 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium-PA/Alu).

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 329 551 0 7 : 60 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium-PA/Alu).
- 34009 371 964 8 2 : 180 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium-PA/Alu).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.