

Préparation et administration de nicardipine et nitroprussiate aux USI

Médicaments aux HUG



NICARDIPINE Labatec amp. 10 mg/10 mL (1 mg/mL)

DCI: nicardipine (Excipient : sorbitol)
Osmolarité : 3240 mOsm/L, pH : 3.5
Code article : 488341
Env. 20 Frs / fiole

Chaque ampoule de 10 mL contient 0,39 mg de sodium (0,017 mmol)
Equivalent de Nicardipine Aguetant, Cardene ou Loxen, a remplacé Adalat IV (hors commerce) dans ses indications



NIPRUSS amp. 60 mg (1x5)

DCI: nitroprussiate de sodium
Concentration après reconstitution : 60 mg dans 6 mL (10 mg/mL)
pH : 3.5 à 6
Code art. 499022
Env. 52 Frs / amp

Chaque ampoule contient 9.2 mg de sodium.
Produit suisse, a remplacé Nitroprussiate Fides (espagnol)



NITROPRUSSIAT FIDES fiol. 50 mg + solvant

DCI: nitroprussiate de sodium
Concentration après reconstitution: 50 mg/5 mL (10 mg/mL)
pH : 3.5 à 6
Code article : 441241
Env. 20 Frs / fiole



INDICATION :

- Crise hypertensive
- Patient cardiaque en pré- ou post-opératoire nécessitant une vasodilatation systémique.

	Nicardipine	Nitroprussiate
Action et particularités	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur calcique de la classe des 1,4-dihydropyridines. • Effet vasodilatateur principalement au niveau des artères coronaires et des vaisseaux périphériques (sélectivité plus élevée pour les canaux calciques de type L du muscle lisse vasculaire que pour les cardiomyocytes) -> action prépondérante au niveau de la musculature lisse artérielle. • Effet inotrope négatif minime pouvant poser problèmes chez des patients avec une insuffisance cardiaque systolique importante et chez nouveau-né (inotropisme très calcium-dépendant) • Métabolisme lié aux CYP450 	<p>Métabolisation rapide en deux métabolites :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxyde nitrique (NO) -> action vasodilatatrice sur endothélium via activation GMP cyclique (cGMP) -> vasodilatateur pur sans effet inotrope • Cyanure (CN-) -> risques d'intoxication <p>La lumière favorise la dégradation du nitroprussiate -> utiliser des seringues et des tubulures opaques pour l'administration !</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Nouveau-né, chirurgie cardiaque néonatale • Patients avec insuffisance cardiaque systolique importante (notamment si FE < 30%, adrénaline > 0.05 mcg/kg/min et/ou milrnone > 0.5 mcg/kg/min) -> privilégier le nitroprussiate. Revoir l'indication et le choix de traitement avec un médecin cadre. • Contient du sorbitol -> déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale • Précaution lors d'insuffisance hépatique • Trauma crânien (nitroprussiate -> élévation de la pression intracrânienne, diminution du flux sanguin cérébral)

PHARMACOLOGIE

	Nicardipine	Nitroprussiate
Posologie	Dose initiale : 0.5 mcg/kg/min Titrer dose selon effet chaque 15 à 30 min par palier de 0.5 mcg/kg/min Dose entretien : 0.5 à 3 mcg/kg/min Dose max : 5 mcg/kg/min, max 20 mg/h (attention dès 65 kg)	Dose initiale : 0.5 à 1 mcg/kg/min Titrer dose selon effet toutes les 5 min par palier de 0.5 mcg/kg/min Dose entretien : 1 à 4 mcg/kg/min pdt max. 72h. Dose max : 4 mcg/kg/min Peut être augmenté jusqu'à 10 mcg/kg/min de manière ponctuelle sur avis d'un cadre
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> • Début d'action : 5 à 15 min • Durée d'action : 1.5h à ≥ 4h • Métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes P450 3A4 et 2D6 	<ul style="list-style-type: none"> • Début d'action : 0.5 à 1 min • Durée d'action : 1 à 10 min • Métabolisation complexe (voir schéma page 3)
Effets indésirables importants	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension, tachycardie, bloc auriculoventriculaire, effet inotrope négatif chez certains patients • Eviter extravasation car très agressif (teneur en sorbitol -> hyperosmolaire) 	<p>3 types d'intoxication (voir détails sur les 3 voies de métabolisation des ions cyanures)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Méthémoglobinémie : MetHb >3% = anormal (définition) 2. Intoxication au thiocyanate : accumulation de ions SCN⁻ 3. Intoxication au cyanure : accumulation de ions CN⁻(cyanide) lors de déplétion en thiosulfate et saturation de la méthémoglobine ou lors d'exposition à la lumière

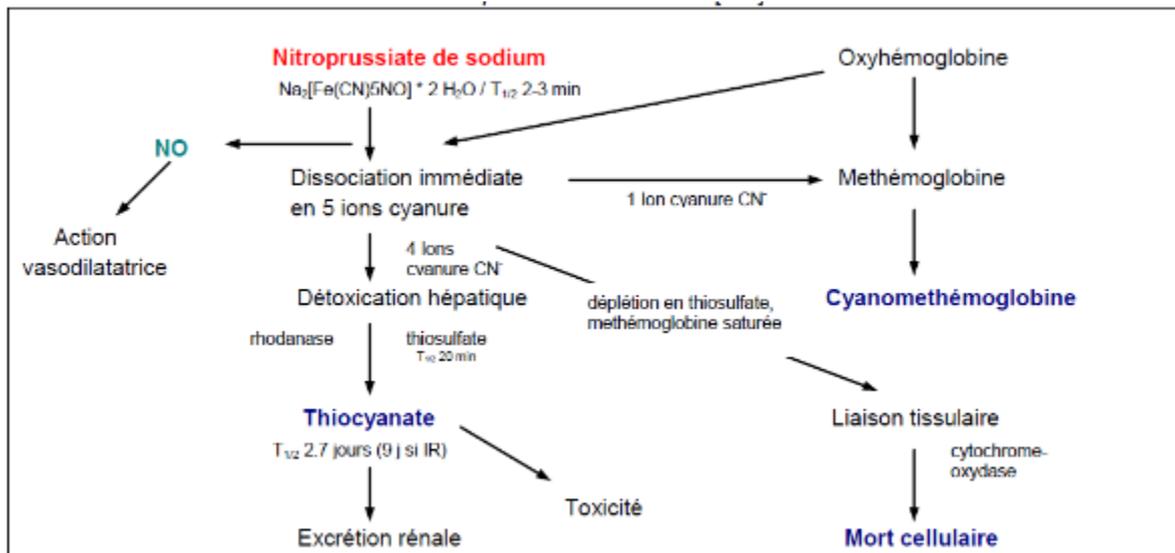
Intoxication sous nitroprussiate

	Méthémoglobinémie >3%	Intoxication au thiocyanate (SCN⁻)	Intoxication au cyanure (CN⁻ cyanide)
Signes cliniques et suivi labo	<ul style="list-style-type: none"> • Cyanose • Dès MetHb 20% : asthénie, céphalée, tachycardie, faiblesse • MetHb >45% dyspnée, bradycardie, hypoxie, acidose, convulsions, coma • MetHb >70% rapidement léthal → ↑MetHb : à suivre dès 48h ttt → MetHb >4% ou apparition de symptômes: arrêter ttt et introduire une alternative thérapeutique 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurologique (confusion, myosis, psychose avec hallucinations, coma) • Hypothyroïdie (compétition entre iode et thiocyanate au niveau de la glande thyroïde) 	<ul style="list-style-type: none"> • Signes précoces : tachyphylaxie, tachycardie, tachypnée, agitation, état confusionnel • Signes tardifs : signes d'asphyxie tissulaire (défaut d'oxydation mitochondriale) -> acidose lactique → ↓pH, ↑SVO₂, ↑lactates, ↓bicarbonates
Facteurs de risques	<ul style="list-style-type: none"> • Hautes doses • Enfant (activité cytochrome B reductase réduite de 60% chez l'enfant) 	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de ttt > 72h • Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Hautes doses (>1.5 mg/kg) • Durée de ttt > 3 -10h à 5 à 10 mcg/kg/min) • Dénutrition, insuffisance hépatique, chirurgie cardiaque (cardiopulmonary bypass, périopératoire)
Antidote	Bleu de méthylène <ul style="list-style-type: none"> • 1 à 2 mg/kg IV lent, evt à répéter (max 7 mg/kg) selon Toxzentrum et protocole antidote USI <p>Traitement à discuter avec un médecin cadre si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient symptomatique (quelques soit le taux de MetHb) ○ MetHb > 10% chez les patients avec pathologie coronarienne ○ MetHb ≥ 30% (même si asymptomatique) 	Dialyse	Thiosulfate de sodium (voir prévention)
Prévention	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliser des seringues et des tubulures opaques (limiter la dégradation) • Limiter le débit si possible à ≤ 2 mcg/kg/min • Ajout éventuel après 24h de thiosulfate de sodium sur avis d'un cadre (protocole SI adultes HUG) <ul style="list-style-type: none"> ○ Rapport nitroprussiate : thiosulfate 1 : 10 ○ Préparation dans la même seringue (opaque) : 50 mg de nitroprussiate + 500 mg thiosulfate (flacon) 		

10g/100 mL) ad 50 mL de G5% (conc. STD SIA 1 mg/mL de nitroprussiate)

Trois voies de métabolisation des ions cyanures (voir schéma)

- Transformation irréversible en **thiocyanate** par une enzyme hépatique (rhodanase) en présence de thiosulfate endogène (détoxication) -> élimination rénale
- Conversion dose dépendante de l'hémoglobine en **methémoglobine** jusqu'à saturation de la methémoglobine. Détoxication avec bleu de méthylène (antidote) si nécessaire et formation de cyanomethémoglobine (non toxique) (lors d'activité normale de la métHb-réductase et de la glucose-6-phosphate-déhydrogénase)
- Lors de déplétion en thiosulfate et de saturation de la methémoglobine -> métabolisation par une oxydase au niveau tissulaire conduisant à une accumulation de **cyanure** et à une asphyxie tissulaire



T_{1/2}: demi-vie / IR: insuffisance rénale

Suspicion toxicité : dosage thiocyanate ou cyanures non disponible aux HUG ou ECA (uniquement médecine légale) (taux sanguin cyanure max 1 mcg/mL, thiocyanates max 100 mcg/mL)

PREPARATION / ADMINISTRATION

Nicardipine	Nitroprussiate
Seringue conventionnelle (10, 20 ou 50 mL, favoriser 20 mL pour relai automatisé)	Seringue opaque (orange) à 50 mL obligatoire et prolongateur opaque (= à l'abri de la lumière) 
Relais automatisé selon https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/utilismedic/USI_relai_amines.pdf	Relais automatisé possible si débit ≥ 1 mL/h. Si débit < 1 mL/h, conserver seringue opaque à 50 mL et relais manuel
Administrer seul (éviter effets bolus)	

Consulter le guide des médicaments injectables de Pédiatrie pour les infos détaillées

PRESCRIPTION PAR DEFAUT sur CLINISOFT

- Nicardipine IV (conc. STD)
VVC : 0.5 mg/mL

Si VVC non disponible :
VVP (conc. max 0.2 mg/mL), changer site
d'injection aux 12h

- Nitroprussiate IV (3 mg x kg ad 50 mL pour 1 mL/h = 1 mcg/kg/min)

< 35 kg (conc. < 2 mg/mL -> VVP)

≥ 35 kg (conc. ≥ 2 mg/mL -> VVC)

Références :

Swissmedinfo <http://www.swissmedinfo.ch/> / Päd-IV, ADKA 3e Ed, 2009 / Christiansen N. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015;100:101-104 / Zucotti GV et al. Expert Opin. Drug Saf 2011;10:499-502 / Larsen JS et al. Clin Pharmacol Ther 1988 ; 43 :183 / Bottorf MB et al. Am J Hosp Pharm 1984 ;41 :2068-70 / Fifer MA et al. IACC 1985 ; 5 :731-7 / Cockrill BA et al. CHEST 2001; 119:128-136/ Parenteral drugs for treatment of hypertensive emergencies in adults* http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=NEPH%2F64066&topicKey=NEPH%2F3840&rank=7%7E150&source=see_link&search=calcium+antagonist&utdPopup=true / Hall VA, Guest JM. Am J Crit Care 1992;1:19-25 / Friedrich JA et al. Anesth Analg 1995;81:152-62 / Rindone JP, Sloane EP. Ann Pharmacother 1992;26:515-9 / Linakis JG, Lacouture PG, Woolf A. Pediatr Cardiol 1991;12:214-8 / Uptodate.com Lexicomp Nitroprusside, consulté le 29.07.20 / Cheung AT et al. Cardiopulmonary bypass, Hemolysis and Nitroprusside-Induced Cyanide Production. Anesthesia & Analgesia 2007;105 :29-33 / Francini Rechetzki K. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34:14-6 / Toxzentrum antidotes https://toxinfo.ch/antidot_fr / Munoz R et al. Handbook of pediatric cardiovascular drugs. 2e Ed Springer 2014

Documents Pharmacie HUG:

Dilutions STD aux SIA https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/utilismedic/dilutions_std_sia.pdf
Antidotes USI - SAUP https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/antidote_ped.pdf
Relais amines USI https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/utilismedic/USI_relai_amines.pdf
Guide admin medic inj Ped https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf