

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nicardipine Aguettant 1 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 1 mg nicardipine hydrochloride.

Elke ampul van 10 ml bevat 10 mg nicardipine hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat natrium.

Elke ml oplossing bevat 0,039 mg overeenkomend met 0,0017 mmol natrium.

Elke ampul van 10 ml bevat 0,39 mg overeenkomend met 0,017 mmol natrium.

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol (E420).

Elke ampul van 10 ml bevat 500 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie (infusie).

Heldere, lichtgeel gekleurde oplossing.

pH 3,2 – 3,8

Osmolaliteit 280 – 320 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nicardipine Aguettant is geïndiceerd voor de behandeling van acute levensbedreigende hypertensie, met name als er sprake is van:

- Maligne arteriële hypertensie/hypertensieve encefalopathie
- Aortadissectie, wanneer een kortwerkende bètablokker therapie niet geschikt is, of in combinatie met een bètablokker wanneer bètablokkade alleen niet effectief is
- Ernstige pre-eclampsie, wanneer andere intraveneuze antihypertensiva niet aanbevolen worden of gecontra-indiceerd zijn

Nicardipine is tevens geïndiceerd voor de behandeling van postoperatieve hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nicardipine dient uitsluitend door specialisten te worden toegediend in goed gecontroleerde omgevingen, zoals ziekenhuizen en intensive care units, waarbij de bloeddruk continu wordt bewaakt.

Dosering

Het antihypertensieve effect is afhankelijk van de toegediende dosis. Het dosisschema voor het bereiken van de gewenste bloeddruk kan variëren afhankelijk van de bloeddruk die als doel is gesteld, de respons van de patiënt en leeftijd of conditie van de patiënt.

Tenzij toegediend middels een centrale veneuze lijn, vóór gebruik verdunnen tot een concentratie van 0,1 - 0,2 mg/ml (zie rubriek 6.2 voor details van compatibele oplossingen).

Volwassenen

Startdosis: De behandeling dient gestart te worden met de continue toediening van nicardipine met een snelheid van 3-5 mg/u gedurende 15 minuten. De snelheid kan worden verhoogd met stappen van 0,5 of 1 mg per 15 minuten. De infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 15 mg/u.

Onderhoudsdosering: Wanneer de doelbloeddruk bereikt is, dient de dosis progressief te worden verlaagd, meestal naar 2 tot 4 mg/u, om het therapeutische effect te behouden.

Overgang naar een oraal antihypertensivum: staak nicardipine of titreer omlaag terwijl een geschikte orale therapie wordt ingesteld. Wanneer een oraal antihypertensivum ingesteld wordt, houd dan rekening met het later intreden van het effect van het orale middel. Blijf de bloeddruk bewaken totdat het gewenste effect bereikt is.

Er kan ook overgeschakeld worden naar orale nicardipine 20 mg capsules in een dosering van 60 mg/dag in 3 dagelijkse doses, of naar nicardipine 50 mg verlengde-afgifte tabletten, in een dosering van 100 mg/dag, in 2 dagelijkse doses.

Ouderen

Klinische studies van nicardipine omvatten onvoldoende aantallen van patiënten van 65 jaar of ouder om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten.

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de nicardipine-effecten vanwege gestoorde nier- en/of leverfunctie. Er wordt aanbevolen om een continu infuus van nicardipine te geven, met een startdosis van 1 tot 5 mg/u, afhankelijk van de bloeddruk en de klinische situatie. Na 30 minuten kan, afhankelijk van het waargenomen effect, de snelheid worden verhoogd of verlaagd met stappen van 0,5 mg/u. De snelheid mag niet hoger liggen dan 15 mg/u.

Zwangerschap

Er wordt aanbevolen om een continu infuus van nicardipine te geven, met een startdosis van 1 tot 5 mg/u, afhankelijk van de bloeddruk en de klinische situatie. Na 30 minuten kan, afhankelijk van het waargenomen effect, deze snelheid worden verhoogd of verlaagd met stappen van 0,5 mg/u.

Doses hoger dan 4 mg/u worden bij de behandeling van pre-eclampsie gewoonlijk niet overschreden; de snelheid mag echter niet hoger zijn dan 15 mg/u (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8).

Leverinsufficiëntie

Nicardipine moet voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten. Omdat nicardipine in de lever wordt gemetaboliseerd, wordt aanbevolen dezelfde dosisschema's te gebruiken als voor oudere patiënten bij patiënten met een verminderde leverfunctie of gereduceerde leverdoorbloeding.

Nierinsufficiëntie

Nicardipine moet voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten. Bij sommige patiënten met een matige nierfunctiestoornis is een significant lagere systemische klaring en hogere *area under the curve* (AUC) waargenomen. Het verdient daarom aanbeveling om bij patiënten met een nierfunctiestoornis dezelfde dosisschema's te gebruiken als voor oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij zuigelingen met een laag geboortegewicht, pasgeborenen, zuigelingen en kinderen is niet vastgesteld.

Nicardipine dient uitsluitend te worden gebruikt bij levensbedreigende hypertensie in een pediatrische intensive care setting of postoperatieve context.

Startdosis: in noodgevallen wordt een startdosis van 0,5 tot 5 µg/kg/min aanbevolen.

Onderhoudsdosering: een onderhoudsdosering van 1 tot 4 µg/kg/min wordt aanbevolen.

Nicardipine moet voorzichtig gebruikt worden bij kinderen met nierfunctiestoornissen. In dit geval dient alleen de laagste dosering te worden gebruikt.

Wijze van toediening

Nicardipine dient uitsluitend te worden toegediend als continue intraveneuze infusie.

De snelheid van de toediening dient nauwkeurig te worden geregeld met een elektronisch injectieapparaat of een volumetrische pomp. De bloeddruk en hartslag dienen tijdens de infusie ten minste om de 5 minuten te worden gecontroleerd, en dan totdat de vitale functies stabiel zijn, maar tot minstens 12 uur na beëindiging van de toediening van nicardipine.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige aortastenose

Compensatoire hypertensie, d.w.z. in geval van een arterioveneuze shunt of coarctatio aortae

Instabiele angina pectoris

Binnen 8 dagen na myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Het wordt aanbevolen nicardipine met voorzichtigheid toe te dienen om een te sterke daling van de bloeddruk te voorkomen. Snelle farmacologische dalingen van de bloeddruk kunnen immers systemische hypotensie en reflextachycardie veroorzaken. Indien een van deze optreedt met nicardipine, overweeg dan de dosis te halveren of het infuus te staken.

Nicardipine als een bolustoediening of als intraveneuze toediening welke niet geregeld wordt middels een elektronisch injectieapparaat of een volumetrische pomp wordt niet aanbevolen, omdat dit het risico op ernstige hypotensie kan verhogen, met name bij ouderen, kinderen en patiënten met gestoorde nier- of leverfunctie en tijdens de zwangerschap.

Hartfalen

Nicardipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen of pulmonaal oedeem, met name wanneer deze patiënten gelijktijdig bètablokkers krijgen, omdat er verslechtering van de cardiale insufficiëntie kan optreden.

Ischemische hart- en vaataandoening

Nicardipine is gecontraïndiceerd bij instabiele angina pectoris en onmiddellijk na een myocardinfarct (zie rubriek 4.3)

Nicardipine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een verdenking op coronaire ischemie. Incidenteel is er bij patiënten een verhoogde frequentie, duur of ernst van angina pectoris opgetreden na start of verhoging van de nicardipine-dosering, of tijdens het verloop van de behandeling.

Zwangerschap

Vanwege het risico van ernstige maternale hypotensie en potentiële fatale foetale hypoxie, dient de daling van de bloeddruk progressief te zijn en altijd nauwkeurig bewaakt te worden. Vanwege het mogelijke risico van pulmonaal oedeem of excessieve daling van de bloeddruk, dient voorzichtigheid te worden betracht indien gelijktijdig magnesiumsulfaat wordt gebruikt. Aangezien enkele gevallen van acuut pulmonaal oedeem tijdens de zwangerschap zijn gemeld, moet nicardipine met voorzichtigheid worden toegediend bij zwangere vrouwen, en deze moeten nauwlettend worden gecontroleerd op de mogelijke ontwikkeling van acuut pulmonaal oedeem. In geval van acuut pulmonaal oedeem moet nicardipine onmiddellijk worden gestopt en moet een passende behandeling worden gestart.

Patiënten met een voorgeschiedenis van leverinsufficiëntie of gestoorde leverfunctie

Er zijn zeldzame gevallen van afwijkende leverfunctie gemeld die in verband worden gebracht met het gebruik van nicardipine. Potentiële risicogroepen zijn patiënten met een voorgeschiedenis van leverinsufficiëntie of patiënten met gestoorde leverfunctie bij aanvang van de behandeling met nicardipine. Nicardipine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierfalen

Nicardipine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met portale hypertensie

Er zijn meldingen geweest dat intraveneus nicardipine in hoge doses verhoogde bloeddruk in de vena porta en de portale-systemische collaterale bloeddorstromingsindex bij cirrhotische patiënten kan verslechteren.

Patiënten met voorafbestaande verhoogde intracraniele druk

Nicardipine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een risico op verhoogde intracraniele druk. De intracraniele druk dient te worden bewaakt, om berekening van de cerebrale perfusiedruk mogelijk te maken.

Patiënten met een herseninfarct

Nicardipine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een acuut cerebraal infarct. Een hypertensieve episode die vaak samengaat met een infarct is geen indicatie voor een spoed-behandeling met antihypertensiva. Het gebruik van antihypertensiva wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ischemische beroerte tenzij acute hypertensie de toediening van adequate behandeling (bijv. trombolysen) in de weg staat, of als er andere eindorgaan-schade is die op korte termijn levensbedreigend is.

Voorzorgen bij gebruik

Combinatie met bètablokkers

Het gelijktijdig gebruik van nicardipine en een bètablokker dient bij patiënten met verminderde cardiale functie voorzichtig plaats te vinden. In een dergelijk geval dient de dosering van de bètablokker afgestemd te worden op de klinische situatie (zie rubriek 4.5).

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de infusieplaats kunnen voorkomen, met name bij langdurige toediening en in perifere aderen. Geadviseerd wordt de infusieplaats te wijzigen wanneer er verdenking is op irritatie van de infusieplaats. Het gebruik van een centrale veneuze lijn of van een hogere verdunning van de oplossing kan het risico op optreden van de infusieplaatsreactie verminderen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van nicardipine IV zijn niet getest in gecontroleerde klinische studies bij zuigelingen en kinderen, daarom is bijzondere voorzichtigheid vereist bij deze populatie (zie rubriek 4.2)

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met een erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet toegediend krijgen, tenzij strikt noodzakelijk.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen combinaties

Dantroleen

Met dantroleen toegediend via een infuus:

In dierstudies veroorzaakte toediening van verapamil en intraveneus dantroleen fatale ventriculaire fibrillatie. De combinatie van een calciumkanaalblokker en dantroleen is daarom potentieel gevaarlijk. Sommige patiënten kregen echter zonder schadelijke gevolgen de combinatie nifedipine en dantroleen.

Combinaties waarvoor voorzorgen bij gebruik gelden

Idelalisib

Toename van de bijwerkingen van nicardipine, zoals orthostatische hypotensie, vooral bij ouderen. Klinische controle en dosisaanpassing van nicardipine tijdens de behandeling met idelalisib en na staken van de behandeling.

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

Verhoging van de bloedspiegels van het immunosuppressivum, door remming van het metabolisme. Bepaling van de bloedspiegels van het immunosuppressivum, controle van de nierfunctie en aanpassing van de dosering tijdens de behandeling en na het staken ervan.

CYP3A4-induceerders en -remmers

Nicardipine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4. Gelijktijdige toediening van CYP 3A4-enzyminducerende middelen (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon en rifampicine) kan een daling van de plasmaconcentraties van nicardipine veroorzaken door het verhogen van het levermetabolisme.

Klinische controle en eventuele aanpassing van de dosering van nicardipine tijdens de behandeling met het anticonvulsivum en na het staken ervan.

Gelijktijdige toediening van CYP3A4-enzymremmende middelen (bijv. cimetidine, clarithromycine, cobicistat, erythromycine, itraconazol, pompelmoessap, ketoconazol, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, telaprevir, telithromycine, voriconazol) kan een stijging van de plasmaconcentraties van nicardipine veroorzaken.

Toename van de bijwerkingen van nicardipine, meestal van het type hypotensie, vooral bij ouderen.

Gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers met itraconazol toonde een verhoogd risico van bijwerkingen, met name oedeem vanwege een verlaagd metabolisme van de calciumkanaalblokker in de lever.

Klinische controle en aanpassing van de dosering van nicardipine tijdens de behandeling met en na het staken van de krachtige CYP3A4-enzymremmer.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden

Potentieel additief antihypertensief effect

Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die het antihypertensieve effect van nicardipine kunnen versterken, met een verhoogd risico op orthostatische hypotensie, zijn onder meer baclofen, alfablokkers voor urologische doeleinden (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, terazosine), alfablokker antihypertensiva (doxazosine, prazosine, urapidil), tricyclische antidepressiva, imipramine antidepressiva, neuroleptica, opiaten en amifostine.

Genitreeerde en verwante derivaten

Verhoogd risico op hypotensie, vooral orthostatische.

Geneesmiddelen die orthostatische hypotensie veroorzaken

Verhoogd risico op hypotensie, vooral orthostatische.

Inhalatieanesthetica

De gelijktijdige toediening van nicardipine met inhalatieanesthetica kan een potentieel additief of synergistisch hypotensief effect veroorzaken, alsmede een remming door anesthetica van de baroreflex hartfrequentiestijging geassocieerd met perifere vasodilatoren. Beperkte klinische data suggereren dat de effecten van geïnhaleerde anesthetica (bijv. isofluraan, sevofluraan en enfluraan) op nicardipine matig lijken te zijn.

Versterking van het negatieve inotrope effect

Nicardipine kan het negatieve inotrope effect van bètablokkers bij hartfalen (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol) versterken en kan leiden tot hypotensie, hartfalen bij patiënten met latent of ongecontroleerd hartfalen (zie rubriek 4.4). De aanwezigheid van bètablokkertherapie kan ook de sympathische reflexreactie minimaliseren met als gevolg overmatige hemodynamische repercussies.

Nicardipine kan het negatieve inotrope effect van bètablokkers (behalve esmolol) versterken en leiden tot hypotensie, hartfalen bij patiënten met latent of ongecontroleerd hartfalen (zie rubriek 4.4) (toevoeging van negatieve inotrope effecten). De bètablokker kan ook de betrokken sympathische reflexreactie minimaliseren in geval van overmatige hemodynamische repercussies.

Magnesium

Vanwege het mogelijke risico van pulmonaal oedeem of excessieve daling van de bloeddruk, dient voorzichtigheid te worden betracht indien gelijktijdig magnesiumsulfaat wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

Digoxine

In farmacokinetische studies is melding gemaakt van verhoogde digoxine-plasmaspiegels. De digoxinespiegels dienen te worden gecontroleerd wanneer een gelijktijdige therapie met nicardipine geïnitieerd wordt.

Daling van antihypertensief effect

Nicardipine in combinatie met intraveneuze corticosteroïden (glucocorticoïden en mineralocorticoïden) en tetracosactide (met uitzondering van hydrocortison gebruikt als vervangingstherapie bij de ziekte van Addison) kan een daling van het antihypertensieve effect veroorzaken.

Competitieve neuromusculaire blokkers

Beperkte data suggereren dat nicardipine, net als andere calciumkanaalblokkers, de neuromusculaire blokkade mogelijk versterkt door werking op de post-junctionale regio. Vecuronium infusiedosisbehoefte kunnen verlaagd worden door het gelijktijdige gebruik van nicardipine. Omkering van de neuromusculaire blokkade door neostigmine lijkt niet beïnvloed te worden door een nicardipine infuus. Er is geen extra bewaking nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nicardipine bij zwangere vrouwen.

In de klinische praktijk toonde het gebruik van nicardipine i.v. gedurende de eerste twee trimesters in een beperkt aantal zwangerschappen tot op heden geen misvorming of foetotoxisch effect. Het gebruik van nicardipine voor ernstige pre-eclampsie gedurende het derde trimester van de zwangerschap kan potentieel een ongewenst tocolytisch effect veroorzaken dat mogelijk interfereert met spontane inductie van de bevalling.

Acuut pulmonaal oedeem werd waargenomen wanneer nicardipine gebruikt werd als tocolyticum tijdens de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.8), met name in gevallen van meerlingenzwangerschap (tweelingen of meer), via de intraveneuze route en/of gelijktijdig gebruik van bèta-2-agonisten. Een afname van het geboortegewicht bij pasgeborenen is ook gemeld. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Nicardipine mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen het potentiële risico. Nicardipine dient niet te worden gebruikt bij meerlingzwangerschappen of bij zwangere vrouwen met cardiovasculaire aandoeningen, tenzij er geen ander aanvaardbaar alternatief is.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische en toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat nicardipine in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Daarom mag nicardipine niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Reacties op het geneesmiddel, die van persoon tot persoon verschillen, kunnen uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken beïnvloeden. Meer in het bijzonder bij het begin of in geval van wijziging van de behandeling, alsmede in combinatie met alcohol. Voorzichtigheid is geboden omdat de hypotensieve effecten van dit geneesmiddel duizeligheid kunnen veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meerderheid van de bijwerkingen zijn het gevolg van de vasodilaterende effecten van nifedipine. De meest frequente bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, perifeer oedeem, palpitations en blozen.

Tabel van bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinische studies en/of tijdens gebruik na markt lancering en zijn gebaseerd op data uit klinische studies en gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA. Frequenties worden volgens de volgende conventie weergegeven: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
Hartaandoeningen	Vaak	Oedeem van de onderste ledematen, palpitations
	Vaak	Hypotensie, tachycardie
	Niet bekend	Atrioventriculair blok, angina pectoris
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie, orthostatische hypotensie, flushes
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Pulmonaal oedeem*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Nausea, braken
	Niet bekend	Paralytische ileus
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Erytheem, huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Flebitis
Onderzoeken	Niet bekend	Verhoogde leverenzymen

*gevallen zijn tevens gerapporteerd bij gebruik als tocolyticum tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosis met nicardipine hydrochloride kan potentieel resulteren in duidelijke hypotensie, bradycardie, palpaties, blozen, sufheid, collaps, perifeer oedeem, verwardheid, met dubbele tong praten en hyperglykemie. In laboratoriumdieren had overdosering tevens reversibele leverfunctieafwijkingen, sporadische focale hepatische necrose en progressief atrioventriculair blok tot gevolg.

Behandeling

In geval van overdosering wordt aanbevolen routinemaatregelen te treffen waaronder bewaking van de cardiale en respiratoire functies. Naast algemene ondersteunende maatregelen zijn intraveneuze calciumbereidingen en vasopressoren klinisch geïndiceerd voor patiënten die effecten van calciumingangblokkade vertonen. Ernstige hypotensie kan worden behandeld door intraveneuze infusie van een plasmavolumevergroter en rugligging met de benen omhoog.

Nicardipine is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve calciumremmers met vasculaire effecten,
ATC code: C08CA04 (cardiovasculair systeem)

Werkingsmechanisme

Nicardipine is een tweede generatie langzame calciumkanaalblokker, en behoort tot de fenyl-dihydropyridinegroep. Nicardipine heeft een grotere selectiviteit voor L-type calciumkanalen in glad vasculair spierweefsel dan voor cardiale myocyten. In zeer lage concentraties remt het de instroom van calcium in de cel. De werking vindt voornamelijk plaats in arterieel glad spierweefsel. Dit wordt weerspiegeld in relatief grote en snelle veranderingen in de bloeddruk, met minimale inotrope veranderingen in de cardiale functie (baroreflex effect).

Farmacodynamische effecten

Toegediend via de systemische route is nicardipine een krachtige vasodilator die de totale perifere weerstand verlaagt en de bloeddruk verlaagt. De hartslag is tijdelijk verhoogd; als een gevolg van de afname in afterload is de cardiale output duidelijk en langdurig verhoogd.

Bij mensen treedt de vasodilaterende werking op in zowel acute dosistoediening als chronische toediening in de grote en kleine arteriën, waardoor de bloeddoorstroming verhoogt en de arteriële compliantie verbetert. De renale vasculaire weerstand is verlaagd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Nicardipine wordt sterk aan eiwit gebonden in het humane plasma over een breed concentratiebereik.

Biotransformatie

Nicardipine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4. Studies met een enkele dosis, of toediening 3 maal daags gedurende 3 dagen, toonden dat minder dan 0,03% van ongewijzigd nicardipine teruggevonden wordt in de urine in mensen na orale of intraveneuze toediening. De meest in het oog springende metaboliet in de menselijke urine is de glucoronide van de hydroxyvorm, gevormd door de oxidatieve splitsing van de N-methylbenzyl-groep en de oxidatie van de pyridine-ring.

Eliminatie

Na gelijktijdige toediening van een radioactieve intraveneuze dosis van nicardipine met een orale 30 mg dosis om de 8 uur, werd 49% van de radioactiviteit in de urine en 43% in de faeces teruggevonden binnen 96 uur na toediening. Niets van de dosis werd teruggevonden in de urine als onveranderd nicardipine. Het eliminatieprofiel van het geneesmiddel na een intraveneuze dosis bestaat uit drie fasen, met een corresponderende halfwaardetijd: alfa 6,4 min, bèta 1,5 uur, gamma 7,9 uur.

Nierfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van intraveneuze toediening van nicardipine werd onderzocht in personen met ernstige nierinsufficiëntie waarvoor hemodialyse noodzakelijk is (creatinineklaring < 10 ml/min), lichte/matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10 - 50 ml/min) en normale nierfunctie (creatinineklaring > 50 ml/min). In steady state waren de C_{max} en AUC significant hoger en de klaring significant lager bij personen met lichte/matige nierinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale nierfunctie. Er waren geen significante verschillen in de belangrijkste farmacokinetische parameters tussen ernstige nierinsufficiëntie en normale nierfunctie (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nicardipine wordt uitgescheiden in de melk van lacterende dieren. Dierexperimenten melden dat het geneesmiddel uitgescheiden wordt in de moedermelk. In dierexperimenten waarbij dit geneesmiddel toegediend werd in hoge doses in de eindfase van de zwangerschap, werden toename van foetusdood, gestoorde bevallingen, afname van het lichaamsgewicht van het nageslacht en onderdrukking van postnatale lichaamsgewichttoename gemeld. Reproductieve toxiciteit is echter niet gemeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E420),

citroenzuurmonohydraat,
natriumcitraat,
zoutzuur,
natriumhydroxide,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er bestaat een risico van neerslag van het geneesmiddel met producten die in oplossingen een pH hoger dan 6 hebben (bijv. bicarbonaatoplossing, oplossing van Ringer, diazepam, furosemide, natriummethohexital, thiopental).

Er bestaat een risico van adsorptie van nicardipine op kunststof infuusmateriaal in aanwezigheid van zoutoplossingen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld worden in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Voor opening: 2 jaar.

Na opening:

Onverdunde oplossing: Dit geneesmiddel moet onmiddellijk gebruikt worden.

Verdunde oplossing:

Na verdunning is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond, verdund in een oplossing van:

- 0,45% natriumchloride,
- 0,9% natriumchloride,
- 5% dextrose,
- 5% dextrose in 0,45% natriumchloride,
- 5% dextrose in 0,9% natriumchloride of
- 5% dextrose in 40 mM kaliumchloride

in polypropyleen spuit en of PVC-vrije zakken gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C en bij 30°C, beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden, tenzij de verdunningsmethode het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml in een ampul (bruin glas van het type I) met OPC-systeem met breeklijn (One Point Cut).
Doos met 5, 10 of 50 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor het openen van de ampullen

Samenvatting van de Productkenmerken

1. Houd de ampul met de gekleurde punt naar boven. Tik met uw vinger op de ampul om ervoor te zorgen dat er zich geen vloeistof meer in het bovenste deel bevindt.
2. Pak het bovenste deel van de ampul (boven de punt) en druk erop totdat de hals van de ampul breekt.

Instructies voor verdunning

De mengbaarheid van Nicardipine Aguetant is getest met de volgende infusievloeistoffen:

- 0,45% natriumchloride,
- 0,9% natriumchloride,
- 5% dextrose,
- 5% dextrose in 0,45% natriumchloride,
- 5% dextrose in 0,9% natriumchloride of
- 5% dextrose in 40 mM kaliumchloride

De compatibiliteit van verdunde Nicardipine Aguetant werd getest in een polypropyleen container en PVC-vrije infuuszak.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE459342

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 12/06/2014
Datum van laatste verlenging: 02/08/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2026