

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİNAX 25 mg/10 mL IV infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 10 mL'lik ampul içeriğinde

Etkin madde:

Nikardipin Hidroklorür 25 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol 480 mg

Sitrik asit monohidrat 5,25 mg

Sodyum hidroksit..... 0,9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

Seyreltikten sonra her 1 mL'sinde 0,1 mg/mL nikardipin hidroklorür içerir.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren ampul
Berrak, sarı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NİNAX oral tedavinin uygun olmadığı veya arzu edilmediği kısa süreli hipertansiyon tedavisinde, özellikle aşağıdaki durumlarda akut yaşamı tehdit eden hipertansiyonun tedavisi için endikedir:

- Malign arteriyel hipertansiyon/Hipertansif ensefalopati
- Kısa etkili beta bloker tedavisinin uygun olmadığı durumlarda veya tek başına beta blokör etkili olmadığında bir beta bloker ile kombinasyon halinde aort diseksiyonu
- Diğer intravenöz antihipertansif ajanlar önerilmediğinde veya kontrendike olduğunda şiddetli preeklampsi durumunda

NİNAX ayrıca ameliyat sonrası hipertansiyon tedavisi için endikedir.

Kan basıncının uzun süreli kontrolünü sağlamak için, hastalar klinik durumları düzeldiği anda oral ilaç tedavisi ile devam ettirilir (Bkz. Bölüm 4.2).



4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

UYARI: AMPULLER İNFÜZYON ÖNCESİNDE SEYRELTİLMELİDİR.

NİNAX intravenöz kullanım içindir. Kan basıncında istenilen düşmeyi sağlamak için dozu titre ediniz.

NİNAX, kan basıncının sürekli olarak izlendiği hastaneler ve yoğun bakım üniteleri gibi iyi kontrol edilen ortamlarda yalnızca uzmanlar tarafından uygulanmalıdır. Uygulama hızı, elektronik bir şırınga pompası veya bir infüzyon pompası kullanılarak doğru bir şekilde kontrol edilmelidir. Kan basıncı ve kalp hızı, infüzyon sırasında en az 5 dakikada bir ve daha sonra yaşamsal belirtiler stabil olana kadar izlenmelidir; bu izleme NİNAX uygulamasının bitiminden sonra da en az 12 saat boyunca devam edilmelidir.

Antihipertansif etki, uygulanan doza bağlı olacaktır. İstenilen kan basıncını elde etmek için dozaj rejimi, hedeflenen kan basıncına, hastanın yanıtına ve hastanın yaşına veya durumuna bağlı olarak değişebilir.

Santral venöz hattan verilmediği sürece, kullanımdan önce 0,1 – 0,2 mg/mL'lik bir konsantrasyonda seyreltiniz (uyumlu çözeltilerin ayrıntıları için Bkz. Bölüm 6.2).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Erişkinler

Başlangıç dozu: Tedaviye 15 dakika süreyle 3-5 mg/saat'lik bir başlangıç dozunun sürekli infüzyonu ile başlanmalıdır. Doz her 15 dakikada bir 0,5 veya 1 mg artırılabilir. İnfüzyon hızı saatte 15 mg'ı aşmamalıdır.

İdame dozu: Hedef kan basıncına ulaşıncaya, doz terapötik etkinliğin devamını sağlayacak şekilde genellikle saatte 2-4 mg olacak şekilde giderek düşürülmelidir.

Oral bir antihipertansif ajana geçiş: Uygun bir oral tedavinin etkisi görülene kadar nikardipin tedavisini kesiniz ya da dozu azaltınız. Oral bir antihipertansif kullanılacaksa, bu ilacın etkisinin görülmesi için gereken süreyi dikkate alın. Arzulanan etki görülene kadar kan basıncı izlemine devam ediniz.

İzlem:

Kan basıncının azalması için geçen süre infüzyonun başlangıç hızına ve dozun ayarlanma sıklığına bağlıdır. Sabit infüzyon ile kan basıncı dakikalar içerisinde düşmeye başlar. Yaklaşık 45 dakika içerisinde nihai düşüşünün %50'sine ulaşılır.

İnfüzyon sırasında kan basıncı ve kalp hızı sürekli takip edilmelidir ve tedavi boyunca hızlı veya aşırı kan basıncı düşmesinden kaçınılmalıdır. Eğer, hipotansiyon veya taşikardi görülme endişesi varsa infüzyon sonlandırılmalıdır. Daha sonra, kan basıncı stabil olduğunda, IV nikardipin 30-50 mL/saat (3-5 mg/saat) gibi düşük dozlarla yeniden başlanabilir ve arzu edilen



kan basıncının devamlılığını sağlamak için doz ayarlanır (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama talimatları

Görsel inceleme:

Tüm parenteral ilaçlarda olduğu gibi, NİNAX Ampul kullanılmadan önce içindeki çözelti partikül ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. NİNAX Ampul çözeltisi normalde berrak ve açık-sarı çözeltilidir.

Seyreltme:

NİNAX ampul 0,1 mg/mL konsantrasyonunda yavaş sürekli infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Her ampul (25 mg), 0,1 mg/mL konsantrasyonda toplam 250 mililitrelik çözelti elde edecek şekilde 240 mL geçimli bir intravenöz sıvı ile (aşağıda listelenmiştir) seyreltilmelidir.

Nikardipin hidroklorür, cam veya polivinil klorür kaplar içerisindeki aşağıdaki çözeltiler ile oda sıcaklığında 24 saat süreyle geçimli ve stabil bulunmuştur:

- %5 Dekstroz Enjeksiyonu, USP
- %5 Dekstroz ve %0,45 Sodyum Klorür Enjeksiyonu, USP
- %5 Dekstroz ve %0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyonu, USP
- %5 Dekstroz ile 40 mEq Potasyum, USP
- %0,45 Sodyum Klorür Enjeksiyonu, USP
- %0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyonu, USP

NİNAX ampul, “%5 Sodyum Bikarbonat Enjeksiyonu, USP” ya da “Laktatlı Ringer Enjeksiyonu, USP” ile GEÇİMSİZDİR.

Seyreltilmiş NİNAX çözeltisini aynı intravenöz yoldan veya aynı ambalaj içinde diğer ürünler ile birlikte karıştırmayınız.

SEYRELTİLMİŞ ÇÖZELTİLER ODA SICAKLIĞINDA 24 SAAT STABİLDİR.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ya da böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda IV nikardipini yavaşça titre ediniz (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

NİNAX bu hastalarda özellikle dikkatli kullanılmalıdır. NİNAX karaciğerde metabolize edildiğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya hepatik kan akımı azalmış hastalarda yaşlı hastalarda kullanılan doz rejimlerinin aynısının kullanılması tavsiye edilir.



Böbrek yetmezliği:

NİNAX bu hastalarda özellikle dikkatli kullanılmalıdır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda, önemli ölçüde daha düşük sistemik klirens ve daha yüksek eğri altında kalan alan (EAA) gözlenmiştir. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşlı hastalarla aynı doz rejimlerinin kullanılması tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon:

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, yenidoğanlarda, emzirilen bebeklerde, bebeklerde ve çocuklarda güvenlik ve etkinliği gösterilememiştir.

NİNAX, pediyatrik popülasyonda yalnızca pediyatrik yoğun bakım veya ameliyat sonrası yaşamı tehdit eden hipertansiyon için kullanılmalıdır.

Başlangıç dozu: Acil durumlarda, dakikada 0,5 ila 5 mcg/kg'lık bir başlangıç dozu önerilir.

İdame dozu: Dakikada 1 ila 4 mcg/kg'lık idame dozu önerilir.

NİNAX, böbrek yetmezliği olan çocuklarda özellikle dikkatli kullanılmalıdır. Bu durumda sadece en düşük doz kullanılmalıdır.

Gebelik:

Kan basıncına ve klinik duruma bağlı olarak, 1 ila 5 mg/saat'ten başlayarak sürekli bir nikardipin infüzyonu önerilir. 30 dakika sonra, gözlemlenen etkiye bağlı olarak doz 0,5 mg/saat'lik artışlarla artırılabilir veya azaltılabilir.

Preeklampsi tedavisinde genellikle 4 mg/saat'in üzerindeki dozlar aşılmaz, ancak uygulama hızı her durumda 15 mg/saati geçmemelidir. (Bkz. Bölüm 4.4, 4.6 ve 4.8)

Geriyatrik popülasyon:

Nikardipin'in klinik çalışmalarına yaşlı hastaların gençlerden daha farklı bir yanıt oluşturup oluşturmadıklarını anlamak için yeterli sayıda 65 ve üzeri yaşta hasta dahil edilmemiştir.

Yaşlı hastalar bozulmuş renal ve/veya hepatik fonksiyonlar nedeniyle nikardipinin etkilerine daha duyarlı olabilirler. Kan basıncı ve klinik duruma göre tedaviye 1-5 mg/saat'lik bir sürekli infüzyon ile başlanmalıdır. 30 dakika sonra, gözlenen etkiye bağlı olarak doz 0,5 mg/saat'lik doz artırımı ya da azaltmalarıyla uygulamaya devam edilir. İnfüzyon hızı saatte 15 mg'ı aşmamalıdır.

Uygulama yöntemi:

Nikardipin yalnızca sürekli intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NİNAX, nikardipine veya preparatta bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.



NİNAX, art-yükü azaltan etkisi nedeniyle ileri aort stenozu olan hastalarda kontrendikedir. Bu hastalarda diyastolik basıncın azalması myokardiyal oksijen dengesini kötüleştirebilir.

Kompansatuvar hipertansiyonda, örneğin arteriyovenöz şant veya aort koarktasyonu durumunda kontrendikedir.

Myokard enfarktüsünden sonraki 8 gün içinde kontrendikedir.

Kararsız anjina durumunda kontrendikedir.

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Kan basıncındaki hızlı farmakolojik düşüşler sistemik hipotansiyon ve refleks taşikardiye neden olabilir. Nikardipin ile sistemik hipotansiyon ya da refleks taşikardi ortaya çıkarsa, dozu yarı yarıya azaltmayı veya infüzyonu durdurmayı düşünün.

Elektronik şırınga pompası veya infüzyon pompası kullanımıyla kontrol edilmeyen bolus uygulama veya intravenöz uygulama önerilmez ve özellikle yaşlılarda, çocuklarda, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve hamilelikte ciddi hipotansiyon riskini artırabilir.

Kalp yetmezliği olan hastalar

Nikardipin, konjestif kalp yetmezliği veya pulmoner ödemi olan hastalarda, özellikle bu hastalar eşzamanlı beta-bloker alıyorsa, kalp yetmezliğinin kötüleşmesine neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5)

İskemik kalp hastalığı

Nikardipin'in kararsız anjina durumunda ve myokard enfarktüsünden hemen sonra kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Nikardipin koroner iskemi şüphesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Nadiren, hastalarda nikardipin dozu başlatıldığında veya artırıldığında veya tedavi sırasında anjina sıklığı, süresi veya ciddiyeti artmıştır.

Gebelik

Şiddetli maternal hipotansiyon ve potansiyel olarak ölümcül fetal hipoksi riski nedeniyle, kan basıncındaki düşüş basamaklı olmalı ve her zaman yakından izlenmelidir. Olası pulmoner ödem veya kan basıncında aşırı düşüş riski nedeniyle, magnezyum sülfatın birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.



Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalar
Nadiren nikardipin kullanımı ile ilişkili anormal karaciğer fonksiyonu vakaları bildirilmiştir. Potansiyel risk grupları, nikardipin tedavisinin başlangıcında karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü olan veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardır.

Portal hipertansiyonu olan hastalar

Yüksek dozlarda intravenöz nikardipinin sirotik hastalarda portal ven hipertansiyonunu ve portal-sistemik kollateral kan akış indeksini kötüleştirdiği bildirilmiştir.

Önceden kafa içi basıncı yüksek olan hastalar

Serebral perfüzyon basıncının hesaplanmasına izin vermek için kafa içi basınç izlenmelidir.

İnmeli Hastalar

Akut serebral enfarktüsli hastalarda nikardipin dikkatli kullanılmalıdır. İnmeye sıklıkla eşlik eden bir hipertansif epizot, acil antihipertansif tedavi için bir endikasyon değildir. Akut hipertansiyon yeterli bir tedavinin (örn. tromboliz) uygulanmasını engellemedikçe veya kısa vadede yaşamı tehdit eden başka bir son organ hasarı olmadıkça, iskemik inmeli hastalarda antihipertansif ilaçların kullanımı önerilmez.

Önlemler

Genel

Beta blokerlerle kombinasyon

Kardiyak fonksiyonu azalmış hastalarda nikardipin bir beta bloker ile kombinasyon halinde kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Böyle bir durumda, beta blokerin pozolojisi klinik duruma göre kişiselleştirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.5).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

İnfüzyon bölgesi reaksiyonları, özellikle uzun süreli uygulama ile ve periferik damarlarda meydana gelebilir. Herhangi bir infüzyon bölgesi tahrişi şüphesi olması durumunda infüzyon bölgesinin değiştirilmesi tavsiye edilir. Santral venöz hattın kullanılması veya çözeltinin daha fazla seyreltilmesi, infüzyon bölgesi reaksiyonunun meydana gelme riskini azaltabilir.

Venöz tromboz, flebit, lokal iritasyon, şişme, ekstremitasyon ve vasküler hasar olasılığını azaltmak için; bileğin veya elin sırtında (dorsum) bulunan geniş periferik ven veya santral venlere (arter veya küçük periferik ven yerine) ilacı uygulayınız. Periferik venöz tahriş riskini en aza indirmek için, her 12 saatte bir ilacın infüzyon uygulama bölgesini değiştiriniz.

Pediyatrik popülasyon

İntravenöz nikardipinin güvenliliği ve etkililiği bebeklerde veya çocuklarda kontrollü klinik çalışmalarda test edilmemiştir, bu nedenle bu popülasyonda özel dikkat gösterilmesi gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).



Bu tıbbi ürün her 10 mililitresinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani sodyum içermediği kabul edilebilir.

NİNAX içeriğinde hayvansal ürün bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün her 10 mililitresi 480 mg sorbitol ihtiva eder. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta-blokerler (Negatif inotropik etkinin artırılması)

Nikardipin, beta blokerlerin negatif inotropik etkisini artırabilir ve latent veya kontrolsüz kalp yetmezliği olan hastalarda kalp yetmezliğine neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Dantrolen

Hayvan çalışmalarında, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulaması ölümcül ventriküler fibrilasyona neden olmuştur. Bir kalsiyum kanalı inhibitörü ve dantrolen kombinasyonu bu nedenle potansiyel olarak tehlikelidir.

Magnezyum

Olası pulmoner ödem veya kan basıncında aşırı düşüş riski nedeniyle, birlikte magnezyum sülfat kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A4 indükleyicileri ve inhibitörleri

Nikardipin, sitokrom P4503A4 tarafından metabolize edilir. CYP 3A4 enzimini indükleyen ajanların (örn. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon ve rifampisin) birlikte uygulanması, nikardipinin plazma konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilir.

CYP3A4 enzimini inhibe eden ajanların (örn. simetidin, itrakonazol ve greyfurt suyu) birlikte uygulanması, nikardipinin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Kalsiyum kanal blokerlerinin itrakonazol ile birlikte uygulanması, özellikle karaciğerde kalsiyum kanal blokerinin metabolizmasındaki azalmaya bağlı ödem olmak üzere advers olay riskinin arttığını göstermiştir.

Siklosporin, takrolimus ve sirolimus:

Nikardipin ve siklosporin, takrolimus veya sirolimusun birlikte uygulanması, plazma siklosporin, takrolimus veya sirolimus düzeylerinin yükselmesine neden olur. Siklosporin, takrolimus veya sirolimus düzeyi izlenmeli ve gerekirse immünosupresan ve/veya nikardipin dozu azaltılmalıdır.

Digoksin

Nikardipinin farmakokinetik çalışmalarda plazma digoksin düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir. Nikardipin ile eş zamanlı tedavi başlatıldığında digoksin seviyeleri izlenmelidir.



Tedaviye eklenen diğer ilaçların antihipertansif etkiye katkısı

Nikardipinin antihipertansif etkisini güçlendirebilecek eşzamanlı ilaçlar arasında baklofen, alfa blokerler, trisiklik antidepressanlar, nöroleptikler, opioidler ve amifostin bulunur.

Antihipertansif etkinin azalması

Nikardipin, intravenöz kortikosteroidler ve tetrakosaktid ile kombinasyon halinde (Addison hastalığında replasman tedavisi olarak kullanılan hidrokortizon hariç) antihipertansif etkide azalmaya neden olabilir.

Inhalasyon anesteziikleri

Nikardipinin inhalasyon anesteziikleri ile birlikte uygulanması, potansiyel bir aditif veya sinerjistik hipotansif etkinin yanı sıra periferik vazodilatörlerle bağlantılı barorefleks kalp hızı artışının anesteziikleri tarafından inhibisyonuna neden olabilir. Sınırlı klinik veriler, inhale anesteziiklerin (örn. izofluran, sevofluran ve enfluran) nikardipin üzerindeki etkilerinin orta düzeyde olduğunu göstermektedir.

Kompetitif nöromusküler blokerler

Sınırlı veriler, nikardipinin, diğer kalsiyum kanal blokerleri gibi, muhtemelen post-junctional bölgede etki ederek nöromusküler bloğu artırdığını göstermektedir. Vekuronyum infüzyon dozu gereksinimleri, nikardipin ile birlikte kullanıldığında azaltılabilir. Neostigmin ile nöromusküler bloğun tersine çevrilmesi, nikardipin infüzyonundan etkilenmemiş gibi görünmektedir. Ek izleme gerekli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Gebe kadınlarda nikardipin kullanımı ile ilişkili yeterli ve iyi kontrollü araştırmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte, preeklampsisi olan gebe kadınlarda veya zamanından önce (prematüre) doğum ile ilişkili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve veya/doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

NİNAX'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Sınırlı



farmakokinetik veriler intravenöz nikardipinin birikmediğini ve plasenta ile geçişinin düşük olduğunu göstermiştir.

Klinik uygulamada, sınırlı sayıda gebelikte ilk iki trimesterde nikardipin kullanımı bugüne kadar herhangi bir malformatif veya fetusa özel bir toksik etki göstermemiştir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde şiddetli preeklampsi için nikardipin kullanımı, potansiyel olarak spontan doğum indüksiyonuna müdahale edebilecek istenmeyen bir tokolitik etki üretebilir.

Nikardipin gebelik sırasında tokolitik olarak kullanıldığında (Bkz. Bölüm 4.8), özellikle çoğul gebelik vakalarında (ikiz veya daha fazla), intravenöz yol ve/veya beta-2 agonistlerinin birlikte kullanımı sırasında akut pulmoner ödem gözlenmiştir. Nikardipin, kabul edilebilir başka bir alternatif olmadığı sürece, çoğul gebeliklerde veya kardiyovasküler rahatsızlığı olan hamile kadınlarda kullanılmamalıdır.

Emzirme

Nikardipin ve metabolitleri çok düşük konsantrasyonlarda insan sütüne geçer. Yenidoğanlarda/bebeklerde nikardipinin etkileri hakkında yeterli bilgi yoktur. Nikardipin emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Doğurganlık

Veri yok

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda IV nikardipin ile embriyotoksisite görülmüş fakat teratojenite görülmemiştir; oral yol ile nikardipin verildiğinde ise embriyotoksisite ya da teratojenite ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Bununla birlikte, distosi, düşük doğum ağırlığı, yeni doğanlarda düşük yaşama oranı, yeni doğanlarda yavaş kilo alımı belirtilmiştir. (Bkz. Bölüm 5.3).

Nikardipin hidroklorürün gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Gebelik süresince hipertansiyon nedeniyle intravenöz nikardipin ile tedavi edilen gebe kadınlarda hipotansiyon, refleks taşikardi, postpartum hemoraji, tokolizis, baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi ve yüz kızarması meydana geldiği bildirilmiştir. Geçici fetal kalp hızında yavaşlama ile hiçbir yan etkinin görülmediğinin bildirildiği farklı fetal güvenlik sonuçları bulunmaktadır.

Yeni doğanlardaki güvenlik verileri hipotansiyon ve herhangi bir advers olayın gelişmediği aralıkta bildirilmiştir.



Pre-term doğum sırasında IV nikardipin ile tedavi edilen kadınlardaki advers etkiler arasında; pulmoner ödem, dispne, hipoksi, hipotansiyon, taşikardi, baş ağrısı ve injeksiyon bölgesinde flebit bulunmaktadır. Neonatal advers etkiler arasında asidoz (pH <7,25) bulunmaktadır.

Hayvan çalışmalarına göre fetal hasara neden olabilir. Olası yararlar ve riskler göz önüne alınarak uygulanmalıdır.

Vücut yüzey alanı (mg/m²)'na göre önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) 8 katı oral dozlar ile ratlarda yürütülen hayvan çalışmalarında, embriyotoksisite meydana gelmemiştir, ancak vücut yüzey alanı (mg/m²)'na göre MRHD'nin 24 katı oral dozlar ile tavşanlarda yürütülen çalışmalarda IV nikardipin ile embriyotoksisite görülmüştür. IV nikardipinin gebelik süresince sadece annenin sağlayacağı yarar açıkça fetusun maruz kalacağı risklerden fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Embriyofetal toksisite çalışmalarında, nikardipin intravenöz olarak gebe rat ve tavşanlara organogenesis sırasında vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m²) MHRD 0,14 katı (5 mg/kg/gün) (ratlara) ve vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m²) MHRD 0,03 katı (0,5 mg/kg/gün) (tavşanlara) dozlarına kadar uygulanmıştır. Bu dozlarda embriyotoksisite veya teratojenite görülmemiştir. Ratlarda vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m²) MHRD 0,27 katı (10 mg/kg/gün) ve tavşanlarda vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m²) MHRD 0,05 katı (1 mg/kg/gün) dozlarda embriyotoksisite görülmüş ancak teratojenite görülmemiştir.

Diğer hayvan çalışmalarında, gebe Japon Beyaz tavşanlara oral nikardipin organogenesis sırasında vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m²) MHRD'nin 8 ve 24 katı (50 ve 150 mg/kg/gün) dozlarda verilmiştir. Yüksek dozlarda embriyotoksisite maternal toksisite işaretleri ile görülmüştür (maternal kilo alımı belirgin olarak baskılanmıştır). Organogenesis sırasında vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m²) MHRD'nin 16 katı (100 mg nikardipin/kg/gün) oral nikardipin Yeni Zelanda albino tavşanlara verilmiştir. Anlamlı maternal mortalite görülürken, fetus üzerine hiçbir advers etki gözlenmemiştir. Gestasyonun 6. gününden 15. gününe kadar vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m²) MHRD'nin 8 katı (100 mg /kg/gün) dozlarda oral nikardipin alan ratlarda embriyotoksisite veya teratojenite olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır ancak, distosi, azalmış doğum ağırlığı, azalmış hayatta kalan neonat ve azalmış neonatal kilo alımı kaydedilmiştir.

Laktasyon dönemi

Nikardipin az miktarda insan sütüne geçmektedir. Postpartum dönemde anne sütü ile nikardipine maruz kalan 18 infantta, günlük infant dozu 0,3 mcg'dan daha az olarak hesaplanmıştır ve hiçbir advers etki gözlenmemiştir. Emziren annelerde nikardipin kullanılırken bebeklerin olası maruziyetleri göz önüne alınmalıdır. Doğum sonrası 4 ila 14 günleri arasında oral nikardipin alan 11 kadın ile yapılan bir çalışmada; 4 kadın 40-80 mg/gün hemen-salınımlı nikardipin, 6 kadın 100-150 mg/gün sürekli-salınımlı nikardipin ve bir kadın günlük 120 mg intravenöz nikardipin almıştır. Pik süt konsantrasyonları 7,3 mcg/l (1,9-18,8



aralığında) ve ortalama süt konsantrasyonu 4,4 mcg/L 9 (1,3-13,8 aralığında) bulunmuştur. İnfantlar kiloya göre maternal oral dozun ortalama %0,073'ünü ve kiloya göre göre maternal intravenöz dozun ortalama %0,14'ünü almaktadır.

Bir diğer çalışmada, preeklampsi tedavisi gibi acil postpartum dönemde ortalama 1,9 gün süreyle intravenöz nikardipin alan 7 kadında, spesifik olmayan zamanlarda 34 süt numunesi elde edilmiştir ve nikardipin numunelerin %82'sinde belirlenememiştir (<5 mcg/L). 1 – 6,5 mg/saat dozlarda nikardipin alan dört kadının 6 süt numunesinde nikardipinin tespit edilebilir düzeylerde (5,1 – 18,5 mcg/L aralığında) olduğu görülmüştür. En yüksek konsantrasyon 18,5 mcg/L, 5,5 mg/saat nikardipin alan bir kadında bulunmuştur. Anne sütü ile beslenen infantlarda yaklaşık maksimum doz <0,3 mcg/gün ya da 1 kg bir bebekte terapötik dozun %0,015 – 0,004'ü arasındadır.

Üreme yeteneği (fertilite)

İnsanlarda üreme yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Nikardipin ile yapılan hayvan çalışmalarında fertilite bozukluğu görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu ilaç sadece tıbbi gözetim altında sağlık kuruluşlarında ve intravenöz yol ile uygulanmaktadır. Baş dönmesi olası yan etkileri arasındadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Nikardipin uygulaması ile deneyimlenen advers etkiler nikardipinin vazodilatör etkilerine bağlıdır. En sık görülen etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, periferik ödem, çarpıntı ve flushing şeklindedir.

Klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası ya da literatürde nikardipin uygulaması ile ilişkilendirilmiş raporlanan advers etkiler aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Bilinmiyor : Trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyonlar

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Baş dönmesi



Bilinmiyor : Konfüzyon, hipertoni

Kardiyak bozukluklar

Yaygın : Alt ekstremitte ödem, çarpıntı, hipotansiyon, taşikardi

Bilinmiyor : Atriyoventriküler blok, anjina pektoris

Vasküler bozukluklar

Yaygın : Ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları

Bilinmiyor : Pulmoner ödem *

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın : Bulantı, kusma

Bilinmiyor : Paralitik ileus

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın : Flushing

Bilinmiyor : Eritem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor : Filebit

Araştırmalar

Bilinmiyor : Karaciğer enzimlerinde yükselme

* gebelikte tokolitik olarak kullanım sırasında bildirilen vakalar da vardır (Bkz. Bölüm 4.6)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Nikardipin hidroklorür ile doz aşımı potansiyel olarak belirgin hipotansiyon, bradikardi, çarpıntı, al basması, uyuşukluk, kollaps, periferik ödem, konfüzyon, geveleyerek konuşma ve hiperglisemi ile sonuçlanabilir. Laboratuvar hayvanlarında doz aşımı ayrıca geri dönüşümlü karaciğer fonksiyon anormallikleri, sporadik fokal hepatik nekroz ve ilerleyici atriyoventriküler iletim bloğu ile sonuçlanmıştır.



Oral nikardipin ile birkaç doz aşımı bildirilmiştir. Yetişkin bir hasta belirtildiğine göre 600 mg hemen-salımlı oral nikardipin ve diğer hasta 2160 mg sürekli salımlı nikardipin formülasyonu almıştır. Semptomlar arasında belirgin hipotansiyon, bradikardi, çarpıntı, kızarma, uyku hali, konfüzyon ve konuşma bozukluğu bulunmaktadır. Tüm semptomlar sekel bırakmaksızın çözülmüştür. 1 yaşındaki bir hasta standart 30 mg nikardipin kapsül içerisindeki tozun yarısını içmiş ve doz aşımı görülmüştür. Çocuk asemptomatik olarak izlenmiştir.

Laboratuvar hayvanlarından elde edilen sonuçlara göre, letal doz aşımı sistemik hipotansiyon, bradikardi (taşikardi başlamasını takiben) ve progresif atrioventriküler iletim bloğuna neden olabilir. Çok yüksek doz nikardipin alan bazı hayvan türlerinde geri dönüşümlü hepatik fonksiyon anormallikleri ve sporadik fokal hepatik nekroz kaydedilmiştir.

Tedavi

Doz aşımı durumunda, kalp ve solunum fonksiyonunun izlenmesi dahil olmak üzere rutin önlemlerin kullanılması tavsiye edilir. Genel destekleyici önlemlere ek olarak, kalsiyum giriş blokajının etkilerini sergileyen hastalarda intravenöz kalsiyum preparatları ve vazopresörler klinik olarak endikedir. Majör hipotansiyon, herhangi bir plazma hacmi genişleticinin intravenöz infüzyonu ve bacaklar yükseltilmiş olarak sırtüstü pozisyon ile tedavi edilebilir. Nikardipin diyalize edilemez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif Kalsiyum-Kanal Blokörleri (Daha çok vasküler etki gösteren) /Dihidropiridin türevleri

ATC kodu: C08CA04

Etki mekanizması

Nikardipin, ikinci nesil bir yavaş kalsiyum kanalı inhibitörüdür ve fenil-dihidropiridin grubuna aittir. Nikardipin, vasküler düz kastaki L-tipi kalsiyum kanalları için kardiyak miyositlerden daha fazla seçiciliğe sahiptir. Çok düşük konsantrasyonlarda kalsiyumun hücre içine girişini engeller. Etkisi esas olarak arter düz kasında üretilir. Bu, kardiyak fonksiyonda minimal inotropik değişiklikler ve kan basıncında nispeten büyük ve hızlı değişikliklerle (baroreflaks etkisi) yansıtılır.

Farmakodinamik etkiler

Sistemik yolla uygulanan nikardipin, toplam periferik direnci azaltan ve kan basıncını düşüren güçlü bir vazodilatördür. Kalp atış hızı geçici olarak artar; art yükteki azalmanın bir sonucu olarak, kalp debisi belirgin ve kalıcı bir şekilde artar.

İnsanlarda vazodilatör etki hem akut doz uygulamasında hem de büyük ve küçük arterlerde kronik uygulamada meydana gelerek kan akışını artırır ve arteriyel kompliyansı iyileştirir. Renal vasküler direnç azalır.



Hemodinamik

İntravenöz nikardipin sistemik vasküler direnci anlamlı olarak azaltmaktadır. IV nikardipinin intra-arterial olarak uygulandığı bir çalışmada, kan basıncında oluşan azalmanın ve vazodilatasyonun derecesi hipertansif hastalarda normotansif gönüllülere göre daha belirgindir. IV nikardipin, normotansif gönüllülere 0,25-3,0 mg/saat dozlarında 8 saat süreyle uygulandığında sistolik kan basıncında <5 mmHg ve diyastolik kan basıncında <3 mmHg değişiklikler meydana getirmiştir.

Kalp hızındaki artış, vazodilatasyona ve kan basıncındaki azalmaya karşı normal bir tepkidir; bazı hastalarda kalp hızındaki bu artışlar daha belirgin olabilmektedir. Plasebo-kontrollü çalışmalarda, idame tedavi sonundaki kalp hızındaki ortalama artışlar, postoperatif hastalarda 7 ± 1 bpm, şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda bakım dönemi sonunda 8 ± 1 bpm olmuştur.

Koroner arter hastalığı olan ve normal veya orta derece anormal sol ventrikül fonksiyonu olan kişilerde, intravenöz uygulamaları takiben yapılan hemodinamik çalışmalar, ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı artışlar ve kalp debisinde belirgin bir değişiklik olmadığını ya da sol ventriküler son-diyastolik basınçta (LVEDP) küçük bir azalmanın olduğunu göstermiştir.

Nikardipin'in kan akımını arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur. IV nikardipin enjeksiyonu ile indüklenen koroner dilatasyon, kronik iskemili olanlarda perfüzyon ve aerobik metabolizmayı iyileştirir, bunun sonucunda azalmış laktat oluşumu ve oksijen tüketiminde artış görülür. Koroner arter hastalığı olanlarda, beta reseptör blokajı sonrası uygulanan IV nikardipin, anlamlı olarak sistolik ve diyastolik sol ventriküler fonksiyonunu iyileştirir. Sol ventriküler fonksiyon bozukluğu ile birlikte konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, IV nikardipin hem dinlenme hem de egzersiz sırasında kalp debisini artırmıştır. Sol ventriküler son-diyastolik basınçta azalmalar da ayrıca gözlenmiştir. Ancak, şiddetli sol ventriküler disfonksiyonu olan bazı hastalarda, negatif inotropik etkileri olabilir ve hastalığı daha da kötüleştirebilir.

IV nikardipin tedavisi sırasında "Koroner çalma (Coronary steal)" gözlenmemiştir. (Koroner çalma, koroner arter rahatsızlığı olan hastalarda koroner kan akımının, perfüzyonun düşük olduğu alanlardan, perfüzyonun daha yüksek olduğu alanlara doğru yeniden dağılımıdır). IV nikardipin'in sistolik kısılmayı iyileştirdiği myokard kasının normal ve hipokinetik segmentinin her ikisinde de gösterilmiştir. Radyonüklid anjiyografi, artmış oksijen ihtiyacı sırasında duvar hareketinin (wall motion) korunarak iyileştiğini onaylamıştır. (Oral nikardipin aldıktan sonra ara sıra hastalarda artmış anjina gelişir. Bu durumun hastalarda koroner steal mi veya artmış kalp hızının ve azalmış diyastolik basıncın sonucu olup olmadığı belirgin değildir).

Koroner arter rahatsızlığı olan hastalarda IV nikardipin erken dolum fazı sırasında sol ventriküler diyastolik esnekliğini artırır, bunun muhtemel sebebi önceden perfüzyonun düşük olduğu bölgelerde myokardiyal gevşemenin hızlanmasıdır. Normal myokard üzerine çok az veya hiç etkisinin olmaması, iyileşmenin genel olarak azalmış iskemi ve yükleme sonrası redüksiyon gibi indirekt mekanizmalar ile olduğunu düşündürmektedir. IV nikardipinin



terapötik dozlarda myokardiyal gevşeme üzerine bir etkisi bulunmamaktadır. Bu özelliğin klinik yararları henüz gösterilmemiştir.

Elektrofizyolojik Etkiler

Genel olarak, IV nikardipin ile kardiyak iletim sistemi üzerine zararlı etkiler görülmemiştir. Akut elektrofizyolojik çalışmalar sırasında kalp hızını arttırmış ve düzeltilmiş QT aralığını hafif uzatmıştır. Sinüs düğümü toparlanmasına veya SA iletim süresine etki etmemiştir. PA, AH ve HV aralıkları* veya atriyum efektif refraktör dönem ve fonksiyonları uzamamıştır. His-Purkinje sisteminin rölatif ve efektif refrakter süreleri hafifçe kısalmıştır.

*PA= üstten alt sağ atriya iletim süresi

AH= alt sağ atriya'dan His demeti sapmasına iletim süresi veya AV nodal iletim süresi

HV= His demeti ve Purkinje-lif demeti sistemi yoluyla iletim süresi

Hepatik Fonksiyon

Nikardipin yaygın olarak karaciğerde metabolize edildiğinden, plazma konsantrasyonları karaciğer fonksiyon değişikliklerinden etkilenmektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ile yapılan bir klinik çalışmada, oral nikardipin alan hastalarda plazma konsantrasyonları yükselmiş ve yarılanma ömrü uzamıştır (Bkz. Bölüm 4.4). Benzer sonuçlar karaciğer hastalarına 24 saat süreyle 0,6 mg/sa intravenöz nikardipin uygulanan hastalardan da elde edilmiştir.

Renal Fonksiyon

IV nikardipin hafif-orta hipertansiyonu ile orta derece böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara verildiğinde, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ve etkin renal plazma akışında (RPF) anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Bu hastalarda karaciğer kan akışında anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Sistemik klirenste anlamlı azalmalar ve eğri altı alanda (EAA) anlamlı yükseklikler gözlenmiştir.

Oral nikardipin (20 mg veya 30 mg günde 3 defa) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hipertansif hastalara verildiğinde, ortalama plazma konsantrasyonu, EAA ve C_{maks} sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık iki-kat yüksek bulunmuştur. Sodyum dahil elektrolit atımında geçici artışlar bulunmaktadır.

IV nikardipinin akut bolus uygulamaları (2,5 mg) sağlıklı gönüllülerde ortalama arterial basıncı ve renal vasküler direnci azaltmış; GFR, RPF ve filtrasyon fraksiyonu değişmemiştir. Abdominal cerrahi altındaki hastalarda, IV nikardipin (10 mg 20 dakika süreyle) plasebo ile karşılaştırıldığında RPF'yi değiştirmeden GFR'yi arttırmıştır. Nefropatisi olan hipertansif tip II diyabet hastalarında, oral nikardipin (20 mg günde 3 defa) RPF ve GFR'yi değiştirmemiş ancak renal vasküler direnci azaltmıştır.



Pulmoner Fonksiyon

Obstrüktif havayolu hastalığı olan ve oral nikardipin ile tedavi edilen hastalarda yürütülen iki randomize kontrollü çalışmada, bronkospazmın arttığına dair bir kanıt görülmemiştir. Çalışmalardan birinde, oral nikardipin metoprolol ile karşılaştırıldığında, zorlu solunum (ekspiratuvar) hacmini 1 saniye (FEV₁) ve zorlu yaşam kapasitesi (FVC) gelişmiştir. Sınırlı sayıdaki astım, reaktif havayolu hastalıkları veya obstrüktif havayolu bozuklukları olan hastalarda bildirilen advers deneyimler ile oral nikardipin ile tedavi edilen tüm hastalarda görülenler benzer olmuştur.

Hipertansiyonda Etkileri

Hafif-orta kronik stabil esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, intravenöz nikardipin (0,5-4 mg/sa) doza-bağımlı olarak kan basıncında azalmalar meydana getirmiştir ancak istatistiksel olarak sadece 4 mg/sa dozlarında plasebodan farklı bulunmuştur. 4 mg/sa dozunda 48 saatlik infüzyon sonunda, sistolik kan basıncında 26 mmHg (%17) ve diyastolik kan basıncında 20,7 mmHg (%20) azalma görülmüştür. Diğer durumlarda (örneğin, şiddetli veya postoperatif hipertansiyonu olan hastalarda), intravenöz nikardipin (5-15 mg/sa) doza-bağımlı olarak kan basıncında azalmalar meydana getirmiştir. Yüksek infüzyon hızları daha hızlı terapötik yanıtlar oluşturmuştur. Şiddetli hipertansiyon için ortalama terapötik yanıt süresi, diyastolik kan basıncının ≤ 95 mmHg veya ≥ 25 mmHg azalması ve sistolik kan basıncının ≤ 160 mmHg olması şeklinde tanımlanır ve $77 \pm 5,2$ dakikadır. Ortalama idame dozu 8 mg/saattir. Postoperatif hipertansiyon için ortalama terapötik yanıt süresi, diyastolik veya sistolik kan basıncında ≥ 15 redüksiyon şeklinde tanımlanır ve $11,5 \pm 0,8$ dakikadır. Ortalama idame dozu 3,0 mg/saattir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz infüzyonunu takiben, nikardipin hızla emilir (gerçekleştirilen çalışmalarda etkisinin başlangıç süresinin 5 ila 15 dakika arasında değiştiği gösterilmiştir). 24-48 saat süren devamlı infüzyon ile 184 ng/ml'lik maksimum plazma düzeylerine ve 157 ng/ml'lik kararlı durum plazma düzeylerine ulaşılır.

Dağılım:

İnfüzyonu takiben, nikardipin plazma konsantrasyonu hızlı erken dağılım fazı (2,7 dakika α -yarılanma ömrü), ara faz (44,8 dakika β -yarılanma ömrü) ve sadece uzun dönem infüzyonlardan sonra tespit edilebilen yavaş terminal faz (14,4 saat γ -yarılanma ömrü) ile (üç)- katlanarak azalır. Toplam plazma klirensi (Cl) 0,4 L/sa.kg'dır ve kompartman olmayan model kullanılarak görülen dağılım hacmi (V_d) 8,3 L/kg'dır. IV nikardipin farmakokinetikleri 0,5-40 mg/sa doz aralığında doğrusaldır.

Nikardipin plazma konsantrasyonlarında doza-bağımlı hızlı artışlar IV nikardipin infüzyonuna başladıktan sonraki ilk iki saatte görülür. Plazma konsantrasyonundaki artışlar ilk birkaç saatten sonra daha yavaştır ve kararlı hale 24-48 saatte ulaşır. Nikardipin'in kararlı hal



farmakokinetikleri hipertansiyonu olan yaşlı hastalar (>65 yaş) ve genç sağlıklı yetişkinlerde benzerdir. İnfüzyonun sonlandırılır sonlandırılmaz ilk 2 saat boyunca nikardipin konsantrasyonları en az %50 düşüş ile hızla azalır. Nikardipin'in kan basıncı üzerine etkileri anlamlı olarak plazma konsantrasyonları ile ilişkilidir. Nikardipin geniş bir konsantrasyon aralığında insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (>%95).

Metabolizma:

IV nikardipinin hızla ve yaygın olarak karaciğerde metabolize edildiği gösterilmiştir. Nikardipin kendi metabolizmasını indüklemeyi veya inhibe etmez ve hepatik mikrozomal enzimleri indüklemeyi veya inhibe etmemektedir.

Atılım:

IV nikardipinin radyoaktif intravenöz dozu ile her 8 saatte verilen oral 30 mg dozunun bir arada uygulanmasından sonra, 96 saat içerisinde radyoaktifin %49'u idrarda ve %43'ü feçeste elde edilmiştir. Hiçbir doz değişmemiş nikardipin olarak geri kazanılmamıştır. İntravenöz bir dozdan sonra ilacın eliminasyon profili şu üç yarılanma süresi olan üç fazdan oluşur: dağılım 6,4 dakika, eliminasyon 1,5 saat ve terminal eliminasyon 7,9 saat.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İntravenöz olarak 0,5 ile 40 mg/saat aralığındaki dozda uygulanan nikardipinin farmakokinetiği lineerdir.

Böbrek yetmezliği

İntravenöz olarak uygulanan nikardipinin farmakokinetiği, hemodiyaliz gerektiren ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klirensi <10 mL/dak), hafif/orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 10-50 mL/dak) ve normal böbrek fonksiyonu (kreatinin klirensi >50 mL/dak) olan hastalarda incelenmiştir. Kararlı durumda, normal böbrek fonksiyonu olan deneklere kıyasla hafif/orta böbrek fonksiyonu olan hastalarda C_{maks} ve EAA önemli ölçüde daha yüksek ve klirens önemli ölçüde daha düşüktü. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu ile normal böbrek fonksiyon bozukluğu arasında temel farmakokinetik parametrelerde anlamlı farklar yoktu (Bkz. Bölüm 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Nikardipinin emzirmekte olan hayvanlarda süte geçtiği gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde süte salgılandığı gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde gebeliğin terminal döneminde yüksek dozlarda kullanıldığında, fetal ölümler, doğum eyleminde bozukluklar ve yavru vücut ağırlıklarında azalma vakalarının arttığı ve doğum sonrası vücut ağırlığının geri alınmasında baskılanma bildirilmiştir. Buna rağmen üreme toksisitesi bildirilmemiştir.

Karsinojenite, mutajenite ve fertilitte bozukluğu

Diyetlerinde iki yıldır nikardipin alan ratlar (günlük dozlarını 5, 15 ya da 45 mg/kg/gün olarak elde etmek için hesaplanan konsantrasyonlarda) doza bağımlı olarak tiroid hiperplazisinde ve



neoplazide (foliküler adenom/karsinom) artış göstermiştir. Ratlarda 1- ve 3- aylık çalışmalara ait bu sonuçlar, nikardipin-kaynaklı plazma tiroksin (T4) seviyelerinde azalma sonucu tiroid stimulan hormonun (TSH) plazma seviyelerinde bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Tirodin hiperstimülasyonuna TSH'ın kronik yükselmesinin neden olduğu bilinmektedir. İyot-eksik diyetle olan ratlara 1 ay boyunca nikardipin. Uygulanması T4 desteği ile önlenebilen tiroid hiperplazisi ile ilişkilendirilmiştir. Nikardipin ile 18 aya kadar diyetle (100 mg/kg/gün'e kadar günlük doz seviyelerini elde etmek için hesaplanan konsantrasyonlarda) olan farelerde hiçbir dokuda neoplazi ve tiroid değişikliklerine ait bir kanıt bulunmamıştır. Bir yıl süreyle 25 mg/kg/gün'e kadar olan dozlar ile tedavi edilen köpeklerde nikardipinin tiroid patolojisine ve erkeklerde tiroid fonksiyonları (plazma T4 ve TSH) üzerindeki etkilerine ait hiçbir veri bulunmamaktadır.

Nikardipin'in potansiyel mutajenik etkisi ile ilgili mikrobiyal indikatör organizmalarda yapılan bir seri genotoksisite testlerinde, fare ve hamsterlerde yapılan mikronükleus testlerinde ya da hamsterlerde kardeş kromatid değişimine ait hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

Nikardipin'in 100 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarının (eşdeğer insan dozu yaklaşık 16 mg/kg/gün, önerilen maksimum oral dozun 8 katı) erkek ve dişi ratlara verilmesine bağlı fertilitate bozukluğu görülmemiştir.

Üreme ve gelişim toksisitesi

IV nikardipin ile 10 mg/kg/gün dozlarıyla ratlarda ve 1 mg/kg/gün dozları ile tavşanlarda yürütülen çalışmalarda embriyotoksisite görülmüş fakat teratojenite görülmemiştir. Ratlara ve tavşanlara verilen bu dozlar insanlara verilen IV dozlara eşdeğer olup, sırasıyla yaklaşık 1,6 mg/kg/gün ve 0,32 mg/kg/gün'dür. (Hastaya göre doz ayarlandığından, 3 ile 15 mg/kg/gün arasında değişen infüzyon hızlarının sürelerine bağlı olarak sürekli IV infüzyon yolu ile verilen toplam günlük insan dozu 1,2 ile 6 mg/kg/gün arasında değişmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol

Sitrik asit monohidrat (pH ayarı için)

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Seyreltikten sonra oluşan çözeltinin pH'sının 6'dan büyük olduğu durumlarda (örneğin bikarbonat çözeltisi, Ringer çözeltisi, diazepam, furosemid, sodyum metohekzital, tiyopental) presipitasyon riski bulunur.

Salin çözeltilerinin bulunduğu infüzyonlar sırasında nikardipinin cihazların içindeki plastik materyallere adsorbsiyon riski bulunur.



Nikardipin hidroklorür Laktatlı Ringer enjeksiyonu, %5 Sodyum bikarbonat çözeltisi ile geçimsizdir.

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6.'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Açıldıktan sonra:

Seyreltilmemiş veya polipropilen bir şırıngada %5 dekstroz çözeltisi içinde seyreltilmiş çözeltinin fizikokimyasal stabilitesi, +25°C sıcaklıklarda 24 saat boyunca kanıtlanmıştır. Işıktan uzak tutunuz.

Bununla birlikte, mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

Seyreltilmiş çözeltiler oda sıcaklığında 24 saat stabildir.

Kullanıncaya kadar orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

NİNAX 10 mL'lik amber renkli Tip 1 cam ampul içerisinde 25 mg nikardipin hidroklorür içeren 1 veya 10 ampullük ambalajlarda sunulmuştur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

NİNAX ampuller tek kullanım içindir.

NİNAX Ampul'ü kullanmadan önce içindeki çözeltiyi partikül ve renk değişikliği açısından görsel olarak inceleyiniz. NİNAX Ampul çözeltisi normalde berrak, sarı çözeltilidir.

Uygulamadan önce ampuller seyreltilmelidir.

Seyreltme: NİNAX ampul 0,1 mg/mL konsantrasyonunda yavaş sürekli infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Her ampul (25 mg), 0,1 mg/mL konsantrasyonda toplam 250 mililitrelik çözelti elde edilecek şekilde 240 mL geçimli bir intravenöz sıvı ile (Bkz. Bölüm 4.2) seyreltilmelidir.

NİNAX intravenöz kullanım içindir. Kan basıncında istenilen düşmeyi sağlamak için dozu titre ediniz.

Elde edilecek kan basıncına ve hastanın yanıtına göre dozu ayarlayınız.



Seyreltilmiş NİNAX çözeltilisini santral yol veya geniş periferel ven aracılığıyla uygulayınız. Eğer periferel ven ile uygulanmışsa infüzyon bölgesini her 12 saatte bir değiştiriniz.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HAYER FARMA İlaç A.Ş.
Akbaba Mah. Maraş Cad. No:52/2/1
Beykoz/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2016/793

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 25.10.2016
Ruhsat Yenileme Tarihi: 03.11.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

