

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİNAX 25 mg/10 ml İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul

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 bkz. 6.1.

Seyreltildikten sonra her 1 ml’inde 0.1 mg/ml nikardipin hidroklorür içerir.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren ampul

Steril, apirojen, berrak, sarı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

NİNAX oral tedavinin uygun olmadığı veya arzu edilmediği kısa süreli hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Kan basıncının uzun süreli kontrolünü sağlamak için, hastalar klinik durumları düzeldiği anda oral ilaç tedavisi ile devam ettirilir (Bakınız 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

UYARI: AMPULLER İNFÜZYON ÖNCESİNDE SEYRELTİLMELİDİR.

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

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

– *Oral nikardipin tedavisi yerine dozaj*

Kullanılan oral doza eşdeğer kararlı halde ortalama plazma konsantrasyonu oluşturmak için gerekli intravenöz infüzyon hızı aşağıdaki şekildedir:

<u>Oral nikardipin dozu</u>	<u>Eşdeğer İ.V. infüzyon hızı</u>
20 mg 8 saatte bir	0.5 mg/saat = 5 mL/saat
30 mg 8 saatte bir	1.2 mg/saat = 12 mL/saat
40 mg 8 saatte bir	2.2 mg/saat = 22 mL/saat

– *Oral nikardipin kullanmayan hastada başlangıç tedavisi için doz*

Tedaviye 50 mL/saat (5 mg/sa) ile başlanır. Eğer arzu edilen kan basıncı azalmasına bu doz ile ulaşılmazsa, kan basıncında istenilen düşüğe ulaşmaya kadar infüzyon hızı 25 mL/saat (2.5 mg/sa) olacak şekilde her 5 dakikadan (hızlı titrasyon için) her 15 dakikaya (kademeli titrasyon) kadar, en fazla 150 mL/saat (15 mg/sa) doza kadar yükseltilebilir.

Hızlı titrasyon kullanarak amaçlanan kan basıncına ulaşıldıktan sonra, infüzyon hızını 30 mL/saat (3 mg/sa)'e düşürünüz.

– *İlacın sonlandırılması ve oral antihipertansif ajanlara geçiş*

İnfüzyonun sonlandırılmasını takiben yaklaşık 30 dakika içerisinde %50 offset etki görülür.

Eğer, tedavi oral nikardipin dışında bir başka oral anti-hipertansif ajana geçişi içeriyorsa, İ.V. nikardipin tedavisi sonlandırıldıktan sonra tedaviyi başlatınız.

Eğer oral nikardipin kullanılacaksa, ilk dozu infüzyonu sonlandırmadan 1 saat önce veriniz.

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 ulaşır.

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, İ.V. nikardipin 30-50 mL/sa (3-5 mg/sa) gibi düşük dozlarla yeniden başlanabilir ve arzu edilen kan basıncının devamlılığını sağlamak için doz ayarlanır. (Bakınız Bölüm 4.4. Uyarılar ve Önlemler)

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 çözeltidir.

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 (bkz. aşağıda) 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 SOLÜSYONLAR ODA SICAKLIĞINDA 24 SAAT STABİLDİR.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ya da böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda İ.V. nikardipini yavaşça titre ediniz. (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Nikardipin’in yaşlı (> 65 yaş) hipertansif hastalarda kararlı-hal farmakokinetikleri genç sağlıklı yetişkinler ile benzerdir.

Nikardipin’in klinik çalışmalarında yaşlı hastaların gençlerden daha farklı bir yanıt oluşturup oluşturmadıklarını anlamak için yeterli sayıda yaşlı hasta dahil edilmemiştir. Şimdiye kadar bildirilen diğer klinik deneyimler yaşlı ve genç hastalar arasında yanıtta bir fark tanımlamamıştır. Genel olarak, yaşlı hastalarda düşük başlangıç dozları kullanılır; azalmış karaciğer, böbrek veya kardiyak fonksiyonlarının ve eş zamanlı hastalık veya ilaç kullanımının daha sık olması sebebiyle bu popülasyonda dikkatli olunmalıdır.

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 miyokardiyal oksijen dengesini kötüleştirebilir.

Yakın zaman önce (son bir ay içerisinde) kalp krizi geçirmiş olan hastalarda,

Olası kalp krizlerini önlemek amacıyla (daha önce en az bir defa kalp krizi geçirenlerde),

Gebelik döneminde ve 18 yaş altında kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Anginası olan hastalar

Oral nikardipin ile kronik tedavide anginanın şiddeti, sıklığı veya süresinde artışlar görülmüştür. İ.V. nikardipin ile tedavi edilen koroner arter hastalarının %1'inden azında angina indüksiyonu veya alevlenmesi görülmüştür. Bu etkinin mekanizması belirlenmemiştir.

Kalp yetmezliği olan hastalar

Olası negatif inotropik etkiler nedeniyle kalp yetmezliği veya belirgin sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda İ.V. nikardipini özellikle beta-bloker ile birlikte kullanırken yavaşça titre ediniz. (Bakınız 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

İntravenöz infüzyon bölgesi

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.

Önlemler

Genel

Kan basıncı

Nikardipin uygulanırken, kan basıncı ve kalp hızının yakından takip edilmesi gerekmektedir. Nikardipin zaman zaman semptomatik hipotansiyon veya taşikardi oluşturabilir. İlacın kullanımı sırasında, akut serebral enfarktüsü veya hemorajisi devam eden hastalarda sistemik hipotansiyondan kaçınılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar

Nikardipin karaciğerde metabolize edildiğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya azalmış hepatik kan akışı olan hastalarda daha düşük dozlar tercih ediniz ve hasta yanıtlarını yakından takip ediniz.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar

İ.V. nikardipin orta derece böbrek bozukluğu olan hafif-orta hipertansif hastalara uygulandığında, anlamlı olarak düşük sistemik klirens ve yüksek eğri altı alan (EAA)

gözlenmiştir. Bu sonuçlar oral nikardipin uygulamasından sonra görülen değerler ile tutarlıdır. Böbrek hasarı olan hastalarda kademeli titrasyon yapınız.

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta-blokörler:

Birçok hastada İ.V. nikardipin beta blokörler ile birlikte güvenle kullanılabilir. Ancak, kalp yetmezliği olan hastalarda beta blokör ile birlikte İ.V. nikardipin kullanırken yavaşça titre ediniz. (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Simetidin:

Simetidin oral nikardipin ile birlikte kullanıldığında nikardipin plazma konsantrasyonlarını yükselttiği görülmüştür. Her iki ilacı birlikte kullanan hastaların yanıtlarını sıklıkla izleyiniz. Diğer histamin-2 antagonistlerine ait veri bulunmamaktadır.

Siklosporin:

Oral nikardipin ve siklosporinin birlikte kullanılması plazma siklosporin seviyelerinin yükselmesine neden olmuştur. İ.V. nikardipin uygulanırken, siklosporin plazma konsantrasyonları yakından izleyiniz ve buna bağlı olarak siklosporin dozunu azaltınız.

İn vitro etkileşimler:

Nikardipin'in plazma proteinlerine bağlanması, in vitro insan plazmasına terapötik konsantrasyonlardaki furosemid, propranolol, dipiridamol, varfarin, kinidin veya naproksenin eklenmesi ile değişmemiştir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'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.

NİNAX, annenin ihtiyaçları ve fetüs için riskin dikkatle değerlendirilmesinden sonra, belirgin şekilde gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda İ.V. 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. (Bakınız 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

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

Gebelik dönemi

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

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 fötal kalp hızında yavaşlama ile hiç bir yan etkinin görülmediğinin bildirildiği farklı fötal güvenlilik sonuçları bulunmaktadır.

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

Pre-term doğum sırasında İ.V. nikardipin ile tedavi edilen kadınlardaki advers etkiler arasında; pulmoner ödem, dispne, hipoksi, hipotansiyon, taşikardi, baş ağrısı ve enjeksiyon bölgesinde flebit bulunmaktadır. Neonatal advers etkiler arasında asidoz ($\text{pH} < 7.25$) bulunmaktadır.

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

Vücut yüzey alanı (mg/m^2)'na göre önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) 8 katı oral dozlar ile ratlarda yürütülen hayvan çalışmalarında, embriyotoksisite meydana gelmemiştir,

ancak vücut yüzey alanı (mg/m^2)'na göre MRHD'nin 24 katı oral dozlar ile tavşanlarda yürütülen çalışmalarda İ.V. nikardipin ile embriyotoksisite görülmüştür. İ.V. nikardipinin gebelik süresince sadece annenin sağlayacağı yarar açıkça fetüsün maruz kalacağı risklerden fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Embriyofötal toksisite çalışmalarında, nikardipin intravenöz olarak gebe rat ve tavşanlara organogenesis sırasında vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m^2) MHRD 0.14 katı (5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$) (ratlara) ve vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m^2) MHRD 0.03 katı (0.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$) (tavşanlara) dozlarına kadar uygulanmıştır. Bu dozlarda embriyotoksisite veya teratojenite görülmemiştir. Ratlarda vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m^2) MHRD 0.27 katı (10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$) ve tavşanlarda vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m^2) MHRD 0.05 katı (1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$) dozlarda embriyotoksisite görülmüş ancak teratojenite görülmemiştir.

Diğer hayvan çalışmalarında, gebe Japon Beyaz tavşanlara oral nikardipin organogenesis sırasında vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m^2) MHRD'nin 8 ve 24 katı (50 ve 150 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$) dozlarda verilmiştir. Yüksek dozlarda embriyotoksisite maternal toksisite işaretleri ile görülmüştür (maternal kilo alımı belirgin olarak baskılanmıştır). Organogenesis sırasında vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m^2) MHRD'nin 16 katı (100 mg nikardipin/ $\text{kg}/\text{gün}$) oral nikardipin Yeni Zelanda albino tavşanlara verilmiştir. Anlamli maternal mortalite görülürken, fetus üzerine hiç bir advers etki gözlenmemiştir. Gestasyonun 6. gününden 15. gününe kadar vücut yüzey alanı esasına göre (mg/m^2) MHRD'nin 8 katı (100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$) 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 $\text{mg}/\text{gün}$ hemen-salınımlı nikardipin, 6 kadın 100-150 $\text{mg}/\text{gün}$ 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

(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 (Bakınız 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

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

Klinik çalışmalar geniş çeşitli durumlar altındaki insanlarda yürütüldüğünden, klinik çalışmalarda gözlenen advers etki oranları pratikteki uygulamaları yansıtmayabilir. 244 hastanın katıldığı iki çok merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada İ.V. nikardipin uygulaması ile deneyimlenen advers etkiler genellikle ciddi değil ve çoğu vazodilatasyonu takiben beklenen etkilerdir. Advers deneyimler ara sıra doz ayarlaması gerektirmektedir. Tedavi hastaların yaklaşık %12'sinde genel olarak hipotansiyon, baş ağrısı ve taşikardi sebebiyle sonlandırılmıştır.

Plaseboya göre Nikardipin İ.V. ile > %3'ten daha yaygın görülen advers etkilerinin hasta yüzdeleri aşağıda verilmiştir:

Advers olay	İ.V. Nikardipin (N=144)	Plasebo (N=100)
Tüm vücutta		
Baş ağrısı, n (%)	21 (15)	2 (2)
Kardiyovasküler		
Hipotansiyon, n (%)	8 (6)	1 (1)
Taşikardi, n (%)	5 (4)	0
Sindirim		
Bulantı/kusma, n (%)	7 (5)	1 (1)

Klinik çalışmalarda veya literatürde intravenöz nikardipin uygulaması ile ilişkilendirilmiş raporlanan diğer 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

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: Hipofosfatemi, periferik ödem

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Konfüzyon, hipertoni

Göz bozuklukları

Bilinmiyor: Konjonktivit

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Bilinmiyor: Kulak bozukluğu, kulak çınlaması

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Taşikardi

Bilinmiyor: Anjina pectoris, atriyoventriküler blok, ST segment depresyonu, ters T dalgası

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipotansiyon

Bilinmiyor: Derin ven tromboflebiti

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları

Bilinmiyor: Solunum bozukluğu

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Bilinmiyor: Dispepsi

Böbrek ve idrar bozuklukları

Bilinmiyor: İdrar sıklığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ateş, boyun ağrısı

Kronik oral nikardipin tedavisi alan hastalarda hastalığın ilerlemesine bağlı olarak sinüs nodu disfonksiyonu ve miyokard enfarktüsü görülmüştür.

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Oral nikardipin ile birkaç doz aşımı bildirilmiştir. Yetişkin bir hasta belirtildiğine göre 600 mg hemen-salınımlı oral nikardipin ve diğer hasta 2160 mg sürekli salınımlı 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.

Doz aşımının tedavisi için, kardiyak ve solunum fonksiyonlarının izlenmesi dahil olmak üzere standart önlemler alınmalıdır. Serebral anoksinin önlenmesi için hasta uygun pozisyona getirilmelidir. Derin hipotansiyon gösteren hastalara vazopressör uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vazoselektif Kalsiyum-Kanal Blokörleri / Dihidropiridin türevleri

ATC kodu: C08CA04

Etki mekanizması

Nikardipin serum kalsiyum konsantrasyonlarını değiştirmeden kalsiyum iyonlarının kalp ve düz kaslara transmembran akışını inhibe eder. Kardiyak ve damar düz kaslarının kasılma süreçleri spesifik iyon kanalları aracılığıyla ekstraselüler kalsiyum iyonlarının bu hücreler içerisine hareketine bağlıdır. Nikardipinin etkileri kalp kasından daha çok damar düz kaslarına spesifiktir. Hayvan modellerinde çok az veya sıfır negatif inotropik etkilere neden olan ilaç düzeylerinde nikardipin koroner vasküler düz kaslarında gevşemeler meydana getirmiştir.

Hemodinamik

İntravenöz nikardipin sistemik vasküler direnci anlamlı olarak azaltmaktadır. İ.V. nikardipinin intra-arterial olarak uygulandığı bir çalışmada, kan basıncında oluşan azalmanın ve vazodilatasyonun derecesi hipertansif hastalarda normotansif gönüllülere göre daha belirgindir. İ.V. 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-diastolik basınçta (LVEDP) küçük bir azalmanın olduğunu göstermiştir.

Nikardipin'in kan akımını arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur. İ.V. 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-blokaj sonrası uygulanan İ.V. nikardipin, anlamlı olarak sistolik ve diyastolik sol ventriküler fonksiyonunu iyileştirir. Sol ventriküler fonksiyon bozukluğu ile birlikte konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, İ.V. 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.

İ.V. nikardipin tedavisi sırasında "Koroner çalma (Coronary steal)" gözlenmemiştir. (Koroner çalma, koroner arter rahatsızlığı olan hastalarda koroner kan akımının perfüze altındaki alanlardan daha perfüze alanlara doğru zararlı yeniden dağılımıdır). İ.V. nikardipin'in sistolik kısalmayı iyileştirdiği miyokard 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 İ.V. nikardipin erken dolum fazı sırasında sol ventriküler diyastolik esnekliğini artırır, bunun muhtemel sebebi önceden perfüze altındaki bölgelerde miyokardiyal gevşemenin hızlanmasıdır. Normal miyokard üzerine çok az veya hiç etkisinin olmaması, iyileşmenin genel olarak azalmış iskemi ve yükleme sonrası redüksiyon gibi indirekt mekanizmalar ile olduğunu düşündürmektedir. İ.V. nikardipinin terapötik dozlarda miyokardiyal gevşeme üzerine bir etkisi bulunmamaktadır. Bu özelliğin klinik yararları henüz gösterilmemiştir.

Elektrofizyolojik Etkiler

Genel olarak, İ.V. 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 ileti 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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Benzer sonuçlar karaciğer hastalarına 24 saat süreyle 0.6 mg/sa intravenöz nikardipin uygulanan hastalardan da elde edilmiştir.

Renal Fonksiyon

İ.V. nikardipin hafif-orta hipertansiyonu ile orta derece böbrek 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_{max} sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık iki-kat yüksek bulunmuştur. Sodyum dahil elektrolit atımında geçici artışlar bulunmaktadır.

İ.V. 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, İ.V. 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 iyi-kontrollü çalışmada, bronkospazmın arttığına dair bir kanıt görülmemiştir. Çalışmalardan birinde, oral nikardipin metoprolol ile karşılaştırıldığında, zorlu solunum (ekspiratuvar) hacmini 1 saniye (FEV_1) 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 plaseboda 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 ± 5.2 dakikadır. Ortalama idame dozu 8 mg/saattir. Postoperatif hipertansiyon için ortalama terapötik yanıt süresi, diyastolik veya sistolik kan basıncında $\geq \%15$ redüksiyon şeklinde tanımlanır ve 11.5 ± 0.8 dakikadır. Ortalama idame dozu 3.0 mg/saattir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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 teminal 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. İ.V. nikardipin farmakokinetikleri 0.5-40 mg/sa doz aralığında doğrusaldır.

Nikardipin plazma konsantrasyonlarında doza-bağımlı hızlı artışlar İ.V. 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:

İ.V. 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:

İ.V. nikardipinin radyoaktif intravenöz dozu ile her 8 saatte verilen 30 mg dozundan sonra, radyoaktifin %40'u idrarda ve %43'ü feçeste 96 saat içerisinde elde edilmiştir. Dozdan değişmemiş nikardipin elde edilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite, mutajenite ve fertilite 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 fertilite bozukluğu görülmemiştir.

Üreme ve gelişim toksisitesi

İ.V. 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 İ.V. 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 İ.V. 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

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

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Seyreltilmiş solüsyonlar oda sıcaklığında 24 saat stabildir.

Kullanıncaya kadar orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Amabalajın 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 (4.2 Pozoloji ve uygulama şekli) 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 çözeltisini santral yol veya geniş periferik ven aracılığıyla uygulayınız.

Eğer periferik ven ile uygulanmışsa infüzyon bölgesini her 12 saatte bir değiştiriniz.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Haver Ecza Deposu A.Ş.

Esenşehir Mahallesi Haseki Sok. No: 20

Ümraniye / İSTANBUL

Tel: 0216 324 38 38

Fax: 0216 317 04 98

E-mail: info@haverecza.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2016/793

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

25.10.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ