

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cardene IV, 1 mg/ml oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml oplossing bevat 1 mg nicardipinehydrochloride, overeenkomend met een concentratie van 1 mg/ml. Elke 5 ml ampul bevat 5 mg nicardipinehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 ml ampul bevat 250 mg sorbitol. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor infusie.

Een heldere, licht geelgroene oplossing, vrij van deeltjes.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Cardene IV 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 IV is tevens geïndiceerd voor de behandeling van postoperatieve hypertensie.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Nicardipine IV dient uitsluitend te worden toegediend als continue intraveneuze infusie.

Nicardipine IV dient uitsluitend door specialisten te worden toegediend in een goedgecontroleerde omgevingen, zoals ziekenhuizen en intensive care units, waarbij de bloeddruk continu wordt bewaakt. De snelheid van de toediening dient nauwkeurig te worden gereguleerd 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, totdat de vitale functies stabiel zijn, maar tot minstens 12 uur na beëindiging van de toediening van nicardipine IV.

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 6.6 voor details van verenigbare oplossingen).

Volwassenen

**Startdosis:** De behandeling dient gestart te worden met de continue toediening van nicardipine IV 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 IV 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.

### 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. Aanbevolen wordt een continue infuus van nicardipine IV 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

Aanbevolen wordt een continue 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 rubriek 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 om bij patiënten met een verminderde leverfunctie of gereduceerde leverdoorbloeding dezelfde dosisschema's te gebruiken als voor oudere patiënten.

### 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 IV dient uitsluitend te worden gebruikt bij levensbedreigende hypertensie in een pediatriese intensive care setting of postoperatieve context.

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

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

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één 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*

Snelle farmacologische dalingen van de bloeddruk kunnen systemische hypotensie en reflaxtachycardie veroorzaken. Indien een van deze optreedt met nicardipine, overweeg dan de dosis te halveren of het infuus te staken.

Nicardipine IV mag niet als een bolustoediening of als intraveneuze toediening welke niet gereguleerd wordt middels een elektronisch injectieapparaat of een volumetrische pomp worden toegediend, 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 gecontra-indiceerd 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.

##### 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.

#### 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 pre-existente verhoogde intracraniale druk

De intracraniale 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 acute 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.

#### *Voorzorgsmaatregelen voor gebruik*

#### Combinatie met bètablokkers

Het gelijktijdig gebruik van nicardipine IV 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 (flebitis). Het gebruik van een centrale veneuze lijn of van een hogere verdunning van de oplossing kan het risico op optreden van de infusieplaatsreactie verminderen.

#### Pediatrie 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 (raadpleeg rubriek 4.2)

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Versterking van negatief inotropisch effect

Nicardipine kan het negatieve inotropische effect van bètablokkers versterken en hartfalen veroorzaken bij patiënten met latent of ongereguleerd hartfalen (zie rubriek 4.4)

### Dantroleen

In dierstudies veroorzaakte toediening van verapamil en intraveneuze dantroleen fatale ventriculaire fibrillatie. De combinatie van een calciumkanaalblokker en dantroleen is daarom potentieel gevaarlijk.

### 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).

### 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.

Gelijktijdige toediening van CYP3A4-enzymremmende middelen (bijv. cimetidine, itraconazol en grapefruitsap) kan een stijging van de plasmaconcentraties van nicardipine veroorzaken. 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.

### Cyclosporine, tacrolimus en sirolimus

Gelijktijdige toediening van nicardipine en cyclosporine, tacrolimus of sirolimus resulteert in verhoogde plasmaconcentraties van cyclosporine, tacrolimus of sirolimus. De concentratie van cyclosporine, tacrolimus of sirolimus dient te worden gecontroleerd en de dosering van het immunosuppressivum en / of nicardipine dient (indien nodig) te worden verlaagd.

### 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.

### Potentieel additief antihypertensief effect

Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die het antihypertensieve effect van nicardipine kunnen versterken zijn onder meer baclofen, alfablokkers, tricyclische antidepressiva, neuroleptica, opiaten en amifostine.

### Daling van antihypertensief effect

Nicardipine in combinatie met intraveneuze corticosteroiden en tetracosactide (met uitzondering van hydrocortison gebruikt als vervangings therapie bij de ziekte van Addison) kan een daling van het antihypertensieve effect veroorzaken.

### 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 geïnhalerde anesthetica (bijv. isofluraan, sevofluraan en enfluraan) op nicardipine matig lijken te zijn.

## 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 het neuromusculaire blok door neostigmine lijkt niet beïnvloed te worden door nicardipine IV. Er is geen extra bewaking nodig.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### *Zwangerschap*

Beperkte farmacokinetische data toonden dat nicardipine IV niet accumuleert en een laag placentatransfer kent.

In de klinische praktijk toonde het gebruik van nicardipine gedurende de eerste twee trimesters in een beperkt aantal zwangerschappen tot op heden geen malformatie 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 rubriek 4.8), met name in gevallen van meerlingenzwangerschap (tweelingen of meer), via de intraveneuze route en/of gelijktijdig gebruik van bèta-2-agonisten. Nicardipine dient niet te worden gebruikt in meerlingzwangerschappen of bij zwangere vrouwen met gecompromitteerde cardiovasculaire conditie, tenzij er geen ander aanvaardbaar alternatief is.

#### *Borstvoeding*

Nicardipine en zijn metaboliëten worden in zeer lage concentraties in de menselijke moedermelk uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van nicardipine in pasgeborenen/zuigelingen. Nicardipine dient niet te worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

#### *Vruchtbaarheid*

Geen gegevens

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

Niet van toepassing.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meerderheid van de bijwerkingen zijn het gevolg van de vasodilatatoire effecten van nicardipine. De meest frequente bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, perifeer oedeem, palpitaties 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 geclassificeerd volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA. Frequenties worden volgens de volgende conventie weergegeven: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,

<1/1.000); zeer zelden (< 1 /10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend - trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend – anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak - hoofdpijn
	Vaak - duizeligheid
Hartaandoeningen	Vaak - oedeem van de onderste ledematen, palpitaties
	Vaak - hypotensie, tachycardie
	Niet bekend - atrioventriculair blok, angina pectoris
Bloedvataandoeningen	Vaak - orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend - longoedeem*
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak - nausea, braken
	Niet bekend - paralytische ileus
Huid en onderhuidaandoeningen	Vaak - flushes
	Niet bekend - erytheem
	Niet bekend - huiduitslag
Onderzoeken	Niet bekend - Verhoogde leverenzymen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend - flebitis

\*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 Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Een overdosis met nifedipinehydrochloride kan potentieel resulteren in duidelijke hypotensie, bradycardie, palpitaties, flushes, 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 geadviseerd 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.

Nifedipine is niet dialyseerbaar.



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve calciumremmers met vasculaire effecten, ATC code: C08CA04

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 inotropische veranderingen in de cardiale functie (baroreflex effect).

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 vasodilatatoire werking op in zowel acute dosistoediening als chronische toediening in de grote en kleine arteriën, waardoor de bloeddorstrooming 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.

#### Metabolisme

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. Het 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.

#### Excretie

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<sub>max</sub> 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 aangetoond.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol (E420)  
Zoutzuur  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Cardene IV mag niet gemengd worden met:

- 5% natriumbicarbonaat – oplossing
- Ringer lactaat – oplossing
- oplossingen met een  $\text{pH} \geq 6$

Bij gebruik van oplossing met een  $\text{pH} \geq 6$  is er een risico op vorming van een neerslag met Cardene IV.

Door het ontbreken van onderzoek naar verenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 15-25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, zijn de bewaartijden en condities voorafgaande aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer dan 24 uur zijn bij 2-8 °C, tenzij de opening/verdunding (etc.) heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na verdunding van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Bruine glazen ampullen (type I) van 5 ml. Elke ampul bevat 5 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte: 5 of 10 glazen ampullen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Alleen voor eenmalig gebruik.

De mengbaarheid van Cardene IV is getest met de volgende infusievloeistoffen:

- 5% glucose-oplossing
- 5% glucose en 0,45% NaCl-oplossing
- 5% glucose en 0,9% NaCl-oplossing
- 5% glucose en 40 mEq KCl-oplossing
- 0,45% NaCl-oplossing
- 0,9% NaCl-oplossing

De verenigbaarheid van Cardene IV is getest in glazen en polyethyleen containers.

De combinaties in glazen of PE containers waren stabiel gedurende 24 uur bij kamertemperatuur.

De verenigbaarheid van Cardene IV is niet getest in PVC containers.

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

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

Astellas Pharma B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

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

Cardene IV, 1 mg/ml oplossing voor infusie is ingeschreven in het register onder RVG 14835

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juni 1992

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2 en 4.5: 29 juni 2017