

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagens dos medicamentos, via de administração, requerente e titular da autorização de introdução no mercado nos estados-membros

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica		Astellas Pharma BV, Erasmus Park, Square Marie Curie 50, Building 5, 1st floor 1070 Brussels Belgium	Nicardipina, cloridrato	Rydene	1 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa
Bélgica	Magenta Pharma Consulting Ericapark 38 2403 EG Alphen aan den Rijn The Netherlands		Nicardipina, cloridrato	Nicardipine Aguettant	10 mg/10 ml	Solução injetável	Via intravenosa
França		NOVARTIS PHARMA SAS 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison FRANCE	Nicardipina, cloridrato	LOXEN 10 mg/10 ml, solution injectable (I.V.)	10 mg/10 ml	Solução injetável	Via intravenosa
França		LABORATOIRE AGUETTANT 1, rue Alexander Fleming 69007 Lyon FRANCE	Nicardipina, cloridrato	NICARDIPINE AGUETTANT 10 mg/10 ml, solution injectable	10 mg/10 ml	Solução injetável	Via intravenosa
França		ARROW GENERIQUES 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANCE	Nicardipina, cloridrato	NICARDIPINE ARROW 10 mg/10 ml, solution injectable	10 mg/10 ml	Solução injetável	Via intravenosa

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	DCI	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Luxemburgo		ASTELLAS PHARMA Square Marie Curie 50 1 Building 5 1070 Brussels Belgium	Nicardipina	Rydene	1 mg/ml (5ml)	Solução injetável	Via intravenosa
Espanha		ASTELLAS PHARMA, S.A. Paseo del Club Deportivo,1 bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)	Nicardipina, cloridrato	VASONASE 1 mg/ml solución para perfusión	1 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos		Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands	Nicardipina	Cardene IV	5 mg/5 ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Mercury Pharmaceuticals Limited No. 1 Croydon, 12-16 Addiscombe Road, Croydon, Surrey CR0 OXT, United Kingdom		Nicardipina, cloridrato	Nicardipine 10mg/10ml solution for injection	1 mg/ml	Solução injetável	Via intravenosa

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo nicardipina para uso intravenoso (ver Anexo I)

A nicardipina é um bloqueador dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridina, cuja eficácia se baseia principalmente na vasodilatação periférica do músculo liso vascular em vez do músculo cardíaco. Após a apresentação de um pedido de Autorização de Introdução no Mercado por procedimento descentralizado (PDC) relativo a um medicamento genérico contendo nicardipina para uso intravenoso (IV) (10 mg/10 ml solução injetável) e a avaliação do dossiê do pedido, o Estado-Membro de referência (EMR), o Reino Unido, considerou insuficientes os dados clínicos apresentados para determinar a eficácia, a segurança e a relação benefício-risco geral da nicardipina IV nas indicações propostas. Não é necessária a demonstração de bioequivalência quando se trata de medicamentos genéricos intravenosos e, por conseguinte, tais dados não foram apresentados. Além disso, o EMR identificou igualmente discrepâncias significativas entre as informações apresentadas e as informações de segurança e posologia incluídas no Resumo das Características do Medicamento (RCM) proposto.

Por conseguinte, o EMR decidiu suspender o PDC no dia 210 e desencadeou um procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, tendo solicitado ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) a revisão da relação benefício-risco de todos os medicamentos contendo nicardipina para uso intravenoso, bem como a clarificação dos dados que fundamentam a autorização desses medicamentos. Tendo em conta as divergências identificadas na informação do medicamento aprovada a nível nacional, o CHMP considerou também ser do interesse da Comunidade harmonizar a informação do medicamento em toda a UE.

No âmbito da sua avaliação, o CHMP teve em conta todos os dados disponíveis, incluindo estudos publicados, revisões de artigos e normas orientadoras, declarações de peritos, inquéritos aos utilizadores, normas orientadoras nacionais, bem como dados de segurança das bases de dados pós-comercialização no mercado e do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

O CHMP considerou que, globalmente, existem evidências suficientes relativas à segurança e eficácia dos medicamentos contendo nicardipina para uso IV no tratamento da hipertensão pós-operatória e no tratamento de crises hipertensivas que coloquem a vida em perigo, em situações específicas, com intervenção e monitorização adequadas por um especialista e quando utilizados por especialistas. O CHMP considerou que a nicardipina intravenosa pode desempenhar um papel importante na dissecação da aorta, com base nas informações apresentadas, nas evidências de utilização alargada, nas declarações de peritos e na inexistência de novos sinais de segurança nesta população de doentes. Contudo, em conformidade com as evidências disponíveis, o CHMP recomendou a utilização clínica como tratamento de segunda linha, quando a terapêutica com bloqueadores beta de curta duração não é adequada, ou em associação com um bloqueador beta, quando o bloqueio beta isoladamente não é eficaz. A nicardipina intravenosa pode igualmente continuar a ser utilizada na hipertensão arterial maligna/encefalopatia hipertensiva; contudo, devido ao risco de aumento da pressão intracraniana, o CHMP recomendou a adição de uma advertência relativa a este risco. Quanto ao tratamento da hipertensão grave na gravidez, o CHMP teve em conta os dados de estudos limitados, a inexistência de dados de estudos a longo prazo relativos à morbilidade e mortalidade e as recomendações das normas orientadoras atuais. Embora seja utilizada como tratamento de primeira linha em alguns Estados-Membros, o CHMP considerou apropriada uma indicação de segunda linha para a nicardipina IV na pré-eclampsia e chegou a acordo quanto a uma indicação relativa à pré-eclampsia grave, quando outros agentes antihipertensores intravenosos não são recomendados ou são contraindicados.

Com base nas evidências disponíveis e nos conhecimentos médicos atuais relativos à utilização da nicardipina intravenosa, e tendo em conta as reações adversas potencialmente graves associadas à utilização da nicardipina, o CHMP considerou que a relação benefício-risco da nicardipina IV é negativa em algumas indicações, devido a limitações graves a nível dos dados referentes à eficácia.

Existem preocupações de segurança relacionadas com a utilização da nicardipina em doentes com insuficiência cardíaca ventricular esquerda, bem como em doentes com suspeita de doença arterial coronária e, por conseguinte, a nicardipina deve deixar de ser utilizada em crises hipertensivas graves com descompensação ventricular esquerda e edema pulmonar associados. No que se refere à hipotensão, o CHMP considerou que a utilização da nicardipina intravenosa para esta indicação deixou de ser relevante no contexto da prática cirúrgica e anestésica atual. Por conseguinte, tendo em conta os dados de eficácia limitados e o perfil de segurança geral, o CHMP considerou que as indicações relativas à hipotensão devem ser eliminadas da informação do medicamento.

O CHMP reviu a indicação alargada referente à hipertensão no período perioperatório, que inclui a fase pré-operatória, o momento da realização da intervenção cirúrgica e o período pós-operatório. O CHMP concluiu que os dados disponíveis apenas fundamentam o uso da nicardipina no quadro da indicação hipertensão pós-operatória.

O CHMP procedeu ainda a revisões significativas da secção da informação do medicamento relativa à posologia, incluindo a adaptação das recomendações referentes a populações especiais, tendo em conta os conhecimentos atuais sobre a utilização da nicardipina intravenosa. Depois de rever os dados de segurança disponíveis, o CHMP constatou que os efeitos adversos mais frequentes e que resultam com maior frequência na suspensão do tratamento são os efeitos cardiovasculares e os efeitos no sistema nervoso relacionados com os efeitos vasodilatadores esperados do medicamento, mais especificamente dor de cabeça, hipotensão, ruborização, edema e taquicardia. Verifica-se igualmente a ocorrência de intolerância gastrointestinal, como náuseas. Estes efeitos adversos são consistentes com os de outros bloqueadores dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridina e não se considerou que tenham um impacto negativo na relação benefício-risco da nicardipina IV. Além disso, foram referidas preocupações significativas relacionadas com a administração de nicardipina IV por injeção da dose em bólus ou por administração intravenosa direta, devido a um potencial risco mais elevado de hipotensão iatrogénica, sobretudo no caso de pré-eclampsia. Não foram identificadas medidas adequadas de minimização dos riscos para reduzir os riscos associados, tendo em conta a natureza da população de doentes e as possíveis situações de emergência em que a nicardipina IV é utilizada. Por conseguinte, devido às preocupações de segurança supramencionadas, o CHMP concluiu que a nicardipina para uso intravenoso só deve ser administrada por perfusão contínua e não por administração da dose em bólus.

Conclusão geral e relação benefício-risco

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo nicardipina para uso intravenoso continua a ser positiva, tendo em consideração as restrições, as advertências e outras alterações na informação do medicamento.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Tendo em conta que:

- O Comité reviu todos os dados disponíveis, incluindo as respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, estudos publicados e dados pós-comercialização no mercado;
- O Comité considerou que os dados de eficácia disponíveis fundamentam a utilização de nicardipina para uso intravenoso no tratamento de crises hipertensivas que coloquem a vida em perigo e hipertensão pós-operatória;
- O Comité considerou que, com base nas limitações graves identificadas a nível dos dados de eficácia e no perfil de segurança geral da nicardipina, os benefícios deixaram de ser considerados superiores aos riscos em algumas indicações e que, por conseguinte, estas devem ser eliminadas;

- O Comité considerou que a informação do medicamento deve ser atualizada, incluindo no que se refere às indicações terapêuticas, e informou que a nicardipina só deve ser administrada por perfusão contínua e não por dose em bólus devido a preocupações de segurança,

O Comité concluiu, por conseguinte, que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo nicardipina para uso intravenoso se mantém positiva em condições normais de utilização, tendo em conta as alterações da informação do medicamento acordadas.

Anexo III

**Texto proposto para o Resumo das Características do Medicamento e
Folheto Informativo**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

A ser completado nacionalmente

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A ser completado nacionalmente

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

A ser completado nacionalmente

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A nicardipina intravenosa [ou nome de fantasia] é indicada no tratamento de hipertensão aguda potencialmente fatal, especialmente no caso de:

- Hipertensão arterial maligna/Encefalopatia hipertensiva
- Dissecção da aorta, quando não é adequada uma terapêutica com um bloqueador beta de curta ação, ou em associação com um bloqueador beta quando o bloqueador beta sozinho não é eficaz
- Pré-eclampsia grave, quando outros agentes anti-hipertensivos intravenosos não são recomendados ou são contraindicados

A nicardipina também é indicada no tratamento da hipertensão pós-operatória.

4.2 Posologia e modo de administração

A nicardipina deve ser administrada apenas por perfusão intravenosa contínua.

A nicardipina deve ser administrada apenas por especialistas em ambientes bem controlados, como p.e., hospitais e Unidades de Cuidados Intensivos, com monitorização contínua da tensão arterial. A velocidade da administração deve ser controlada com exatidão através da utilização de uma seringa com controlo eletrónico ou uma bomba volumétrica. A tensão arterial e a frequência cardíaca têm de ser monitorizadas, pelo menos, a cada 5 minutos durante a perfusão, e depois até à estabilização dos sinais vitais, mas, pelo menos, durante 12 horas após o fim da administração da nicardipina.

O efeito anti-hipertensivo dependerá da dose administrada. O regime posológico para atingir a tensão arterial desejada pode variar dependendo da tensão arterial pretendida, da resposta do doente e da idade ou estado do doente.

A não ser que seja administrada através de uma via venosa central, diluir numa concentração de 0,1-0,2 mg/ml antes de utilizar (ver secção 6.2 para informações sobre as soluções compatíveis)

Adultos

Dose inicial: O tratamento deve começar com a administração contínua de nicardipina a uma taxa de 3-5 mg/h durante 15 minutos. As taxas podem ser aumentadas com incrementos de 0,5 ou 1 mg a cada 15 minutos. A taxa de perfusão não deve exceder os 15 mg/h.

Dose de manutenção: Quando a tensão alvo é atingida, a dose deve ser reduzida progressivamente, normalmente até entre 2 e 4 mg/h, para manter a eficácia terapêutica.

Transição para um agente anti-hipertensivo oral: descontinuar a nicardipina ou reduzir por titulação enquanto se estabelece uma terapêutica oral adequada. Quando se está a introduzir um agente anti-hipertensivo oral, é preciso ter em consideração o tempo de latência do início do efeito do agente oral. Continue a monitorizar a tensão arterial até se atingir o efeito desejado.

Também pode ser feita uma alteração para nicardipina oral sob a forma de cápsulas de 20 mg numa dosagem de 60 mg/dia em três tomas diárias, ou para nicardipina 50 mg sob a forma de comprimidos de libertação prolongada, numa dosagem de 100 mg/dia em duas tomas diárias. [A ser preenchido nacionalmente, se aplicável.]

Doentes idosos

Os estudos clínicos da nicardipina não incluíram um número suficiente de indivíduos a partir dos 65 anos de idade para determinar se a sua resposta era diferente da resposta de indivíduos mais jovens.

Os doentes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos da nicardipina devido a um compromisso da função renal e/ou hepática. É recomendada a administração de uma perfusão contínua de nicardipina a começar com a dose de 1 a 5 mg/h, dependendo da tensão arterial e do estado clínico. Após 30 minutos, dependendo do efeito observado, a taxa pode ser aumentada ou reduzida com incrementos de 0,5 mg/h. A taxa não deve exceder os 15 mg/h.

Gravidez

É recomendada a administração de uma perfusão contínua de nicardipina a começar com 1 a 5 mg/h, dependendo da tensão arterial e do estado clínico. Após 30 minutos, dependendo do efeito observado, esta taxa pode ser aumentada ou reduzida com incrementos de 0,5 mg/h.

Geralmente, não são excedidas doses superiores a 4 mg/h no tratamento da pré-eclampsia, mas a taxa não deve exceder os 15 mg/h. (Ver secções 4.4, 4.6 e 4.8)

Compromisso hepático

A nicardipina deve ser utilizada com especial precaução nestes doentes. Como a nicardipina é metabolizada no fígado, em doentes com um compromisso da função hepática ou um reduzido fluxo sanguíneo a nível hepático, é recomendada a utilização dos regimes posológicos estabelecidos para os doentes idosos.

Compromisso renal

A nicardipina deve ser utilizada com especial precaução nestes doentes. Em alguns doentes com compromisso renal moderado, observou-se uma depuração sistémica significativamente inferior e uma área sob a curva (AUC) superior. Por conseguinte, em doentes com compromisso renal, é recomendada a utilização dos regimes posológicos estabelecidos para os doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia em bebés com baixo peso à nascença, recém-nascidos, lactentes, bebés e crianças não foram estabelecidas.

A nicardipina apenas deve ser utilizada em casos de hipertensão potencialmente fatal em Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos ou em contextos pós-operatórios.

Dose inicial: Em caso de emergência, é recomendada uma dose inicial de 0,5 a 5 mcg/kg/min.

Dose de manutenção: É recomendada a dose de manutenção de 1 a 4 mcg/kg/min.

A nicardipina deve ser utilizada com especial precaução em crianças com compromisso renal. Neste caso, só deve ser utilizada a posologia mais baixa.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade conhecida à nicardipina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

Estenose da aorta grave

Hipertensão compensatória, isto é, em caso de um *shunt* arteriovenoso ou coartação da aorta.

Angina de peito instável

Nos 8 dias seguintes a um enfarte do miocárdio

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

As reduções farmacológicas rápidas na tensão arterial podem provocar hipotensão sistémica e taquicardia reflexa. Se alguma destas situações ocorrer com a nicardipina, considere a redução da dose para metade ou a suspensão da perfusão.

Não é recomendada a administração em bólus ou administração intravenosa se não controlada com a utilização de uma seringa com dispositivo eletrónico ou com uma bomba volumétrica, e pode aumentar o risco de hipotensão grave, especialmente nos idosos, nas crianças, nos doentes com compromisso renal ou hepático e nas grávidas.

Insuficiência cardíaca

A nicardipina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou edema pulmonar, especialmente quando estes doentes estão a receber concomitantemente bloqueadores beta, visto que pode ocorrer um agravamento da insuficiência cardíaca.

Doença cardiovascular isquémica.

A nicardipina é contraindicada em casos de angina de peito instável e imediatamente após um enfarte do miocárdio (ver secção 4.3).

A nicardipina deve ser utilizada com precaução nos doentes com suspeita de isquemia coronária. Ocasionalmente, os doentes desenvolveram um aumento da frequência, duração ou gravidade da angina de peito, depois de iniciarem ou aumentarem a dosagem da nicardipina, ou durante o curso do tratamento.

Gravidez

Devido ao risco de hipotensão materna grave e hipoxia fetal potencialmente fatal, a redução na tensão arterial deve ser progressiva e sempre atentamente monitorizada. Devido ao possível risco de edema pulmonar ou redução excessiva da tensão arterial, deve ter-se precaução caso seja utilizado concomitantemente sulfato de magnésio.

Doentes com antecedentes de disfunção hepática ou compromisso da função hepática

Foram notificados casos raros de alterações na função hepática associados à utilização da nicardipina. Os grupos de potencial risco são doentes com uma história de disfunção hepática ou aqueles indivíduos com compromisso da função hepática no início do tratamento com nicardipina.

Doentes com hipertensão portal

Foi notificado que a nicardipina intravenosa em doses elevadas agrava a hipertensão venosa portal e o índice colateral do fluxo sanguíneo sistémico-portal em doentes cirróticos.

Doentes com elevada pressão intracraniana preexistente

A pressão intracraniana deve ser monitorizada, para permitir o cálculo da pressão de perfusão cerebral.

Doentes com AVC

A nicardipina deve ser utilizada com precaução em doentes com enfarte cerebral agudo. Um episódio hipertensivo, que acompanha frequentemente um AVC, não é indicação para uma terapêutica anti-hipertensiva de emergência. A utilização de fármacos anti-hipertensivos não é recomendada em doentes com AVC isquémico, a não ser que a hipertensão aguda impeça a administração de um tratamento adequado (p.e., trombólise) ou existam outros danos no órgão alvo que ponham em risco a vida a curto prazo.

Precauções de utilização

Associação com bloqueadores beta

Deve ter-se precaução quando se utiliza nicardipina em associação com um bloqueador beta em doentes com uma função cardíaca reduzida. Nesse caso, a posologia do bloqueador beta deve ser individualizada de acordo com a situação clínica. (Ver secção 4.5).

Reações no local da administração

Podem ocorrer reações no local da perfusão, especialmente com uma duração prolongada da administração e em veias periféricas. É aconselhável mudar o local da perfusão em caso de qualquer suspeita de irritação no local da perfusão. A utilização de uma via venosa central ou de uma maior diluição da solução pode reduzir o risco de ocorrência de reações no local da perfusão.

População pediátrica

A segurança e eficácia de nicardipina IV não foram estudadas em ensaios clínicos controlados em lactentes ou crianças, pelo que é necessário um cuidado especial nesta população (consultar a secção 4.2).

[Advertências sobre a formulação específica do medicamento a serem completadas nacionalmente]

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Aumento do efeito inotrópico negativo

A nicardipina pode aumentar o efeito inotrópico negativo dos bloqueadores beta e pode causar insuficiência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca latente ou não controlada (ver secção 4.4)

Dantroleno

Em estudos com animais, a administração de verapamil e dantroleno intravenoso causou fibrilação ventricular fatal. Por conseguinte, a associação de um inibidor do canal de cálcio e dantroleno é potencialmente perigosa.

Magnésio

Devido ao possível risco de edema pulmonar ou redução excessiva da tensão arterial, deve ter-se precaução caso seja utilizado concomitantemente sulfato de magnésio (ver secção 4.4)

Indutores e inibidores do CYP3A4

A nicardipina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. A administração concomitante de agentes indutores da enzima CYP 3A4 (p.e., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona e rifampicina) pode causar uma diminuição nas concentrações plasmáticas da nicardipina.

A administração concomitante de agentes inibidores da enzima CYP 3A4 (p.e., cimetidina, itraconazol e sumo de toranja) pode causar um aumento nas concentrações plasmáticas da nicardipina. A administração concomitante de bloqueadores dos canais de cálcio com itraconazol revelou um risco acrescido de efeitos adversos, em particular edema devido a uma diminuição do metabolismo do bloqueador do canal de cálcio no fígado.

A administração concomitante de nicardipina e ciclosporina, tacrolímus ou sirolímus resulta no aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina/tacrolímus. Os níveis sanguíneos devem ser monitorizados, e se necessário, deve ser reduzida a dosagem dos imunossuppressores e/ou da nicardipina.

Digoxina

Em estudos farmacocinéticos, foi notificado que a nicardipina aumenta os níveis plasmáticos da digoxina. Os níveis de digoxina devem ser monitorizados quando se inicia uma terapêutica concomitante com nicardipina.

Potencial efeito anti-hipertensivo aditivo

As terapêuticas concomitantes que podem potenciar o efeito anti-hipertensivo da nicardipina incluem baclofeno, bloqueadores alfa, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, opioides e amifostina.

Diminuição do efeito anti-hipertensivo

A nicardipina em associação com corticosteroides intravenosos e tetracosactido (exceto a hidrocortisona utilizada como terapêutica de substituição na doença de Addison) pode causar uma redução no efeito anti-hipertensivo.

Anestésicos por inalação

A administração concomitante da nicardipina com anestésicos por inalação pode induzir um efeito hipotensivo sinérgico ou potencialmente aditivo, assim como uma inibição pelos anestésicos do aumento da frequência cardíaca barorreflexa que está associada a vasodilatores periféricos. Dados clínicos limitados sugerem que os efeitos dos anestésicos por inalação (p.e., isoflurano, sevoflurano e enflurano) sobre a nicardipina parecem ser moderados.

Bloqueadores neuromusculares competitivos

Dados limitados sugerem que a nicardipina, tal como outros bloqueadores dos canais de cálcio, aumenta o bloqueio neuromuscular, possivelmente por atuar na região pós-juncional. As exigências

posológicas da perfusão com vecurônio podem ser reduzidas pela utilização concomitante de nicardipina. A inversão do bloqueio neuromuscular pela neostigmina parece não ser afetada pela perfusão de nicardipina. Não é necessária qualquer monitorização adicional.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Dados farmacocinéticos limitados demonstraram que a nicardipina IV não se acumula e possui uma baixa transferência placentária.

Na prática clínica, a utilização da nicardipina durante os primeiros dois trimestres num número limitado de gravidezes, não revelou qualquer malformação ou efeito fetotóxico específico até à data.

A utilização de nicardipina em casos de pré-eclampsia grave durante o terceiro trimestre de gravidez pode potencialmente produzir um efeito tocolítico indesejável que pode potencialmente interferir com a indução espontânea do trabalho de parto.

Foi observado edema pulmonar agudo quando a nicardipina foi utilizada como tocolítico durante a gravidez (ver secção 4.8), especialmente em casos de gravidez múltipla (de gémeos ou mais), com a via intravenosa e/ou a utilização concomitante de agonistas beta-2. A nicardipina não deve ser utilizada em gravidezes múltiplas ou em mulheres grávidas com compromisso do estado cardiovascular, exceto se não houver mais nenhuma alternativa aceitável.

Amamentação

A nicardipina e os seus metabolitos são excretados no leite humano em concentrações muito baixas. Não há informações suficientes sobre os efeitos da nicardipina nos recém-nascidos/lactentes. A nicardipina não deve ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

Sem dados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A maioria dos efeitos indesejáveis é a consequência dos efeitos vasodiladores da nicardipina. Os acontecimentos mais frequentes são cefaleia, tonturas, edema periférico, palpitações e rubores.

Lista das reações adversas em tabela

As reações adversas abaixo listadas foram observadas durante estudos clínicos e/ou durante a comercialização e baseiam-se em dados de ensaios clínicos e estão classificadas de acordo com as Classes de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias da frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido - trombocitopenia

Doenças do sistema nervoso	Muito frequente - cefaleia
	Frequente - tonturas
Cardiopatias	Frequentes – edema nos membros inferiores, palpitações
	Frequentes – hipotensão, taquicardia
	Desconhecido - bloqueio atrioventricular, angina de peito
Vasculopatias	Frequentes – Hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecido – edema pulmonar*
Doenças gastrointestinais	Frequentes – náuseas, vômitos
	Desconhecido – íleo paralítico
Afeções hepatobiliares	Desconhecido - aumento das enzimas hepáticas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes – rubores
	Desconhecido - eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecido - flebite

* também foram notificados casos quando utilizado como tocolítico durante a gravidez (ver secção 4.6).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem com cloridrato de nicardipina pode resultar potencialmente em hipotensão acentuada, bradicardia, palpitações, rubores, sonolência, colapso, edema periférico, confusão, discurso confuso e hiperglicemia. Em animais de laboratório, a sobredosagem também resultou em alterações reversíveis da função hepática, necrose hepática focal esporádica e bloqueio progressivo da condução atrioventricular.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, é recomendada a utilização de medidas de rotina, incluindo a monitorização das funções cardíaca e respiratória. Além das medidas de suporte gerais, estão clinicamente indicadas preparações intravenosas de cálcio e vasopressores para doentes que exibam os efeitos do bloqueio da entrada de cálcio. Uma hipotensão acentuada pode ser tratada com uma perfusão intravenosa de qualquer expansor de volume plasmático e colocação em posição supina com as pernas elevadas.

A nicardipina não é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classe farmacoterapêutica: bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos vasculares.
Código ATC: C08CA04

A nicardipina é um inibidor lento do canal de cálcio de segunda geração e pertence ao grupo dos fenildihidropiridínicos. A nicardipina possui uma maior seletividade para os canais de cálcio tipo L nos músculos lisos vasculares do que nos miócitos cardíacos. Em concentrações muito baixas, inibe o influxo de cálcio para a célula. A sua ação é produzida principalmente no músculo liso arterial. Isto reflete-se em alterações rápidas e relativamente grandes na tensão arterial, com alterações inotrópicas mínimas na função cardíaca (efeito barorreflexo).

Administrada por via sistêmica, a nicardipina é um potente vasodilatador que diminui a resistência periférica total e baixa a tensão arterial. O ritmo cardíaco é temporariamente aumentado; como resultado de uma redução na pós-carga, o débito cardíaco aumenta de uma forma acentuada e duradoura.

No ser humano, a ação vasodilatadora também ocorre tanto na administração da dose aguda como na administração crônica em pequenas e grandes artérias, aumentando o fluxo sanguíneo e melhorando a conformidade arterial. A resistência vascular renal diminui.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A nicardipina liga-se fortemente às proteínas no plasma humano ao longo de um vasto intervalo de concentração.

Metabolismo

A nicardipina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. Estudos envolvendo quer uma dose única, quer a administração três vezes ao dia, durante três dias, demonstraram que menos de 0,03% de nicardipina inalterada é recuperada na urina humana depois de uma administração oral ou intravenosa. O metabolito mais abundante na urina humana é o glucuronídeo da forma hidróxi, que é formado pela clivagem oxidativa da fração N-metilbenzil e da oxidação do anel de piridina.

Excreção

Após a administração concomitante de uma dose intravenosa radioativa de nicardipina, com uma dose oral de 30 mg administrada a cada 8 horas, 49% da radioatividade foi recuperada na urina e 43% nas fezes no espaço de 96 horas. Não foi recuperada na urina nenhuma dose como nicardipina inalterada. O perfil de eliminação do medicamento, após uma dose intravenosa, é constituído por três fases com a correspondente semivida: alfa 6,4 min, beta 1,5 horas, gama 7,9 horas.

Compromisso renal

A farmacocinética da administração intravenosa de nicardipina foi estudada em indivíduos com disfunção renal grave a necessitar de hemodiálise (depuração da creatinina < 10 ml/min), disfunção renal ligeira/moderada (depuração da creatinina 10 -50 ml/min) e em indivíduos com função renal normal (depuração da creatinina > 50 ml/min). No estado estacionário, a C_{max} e a AUC foram significativamente mais elevadas e a depuração foi significativamente inferior em indivíduos com disfunção renal ligeira/moderada, comparativamente a indivíduos com uma função renal normal. Não houve diferenças significativas nos principais parâmetros farmacocinéticos entre a disfunção renal grave e a função renal normal (ver secção 4.4)

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A nicardipina demonstrou passar para o leite de animais lactantes. Foi notificado em experiências com animais que o fármaco é excretado no leite materno. Em experiências com animais, quando o fármaco foi administrado em doses elevadas durante a fase terminal da gravidez, foi notificado um aumento de mortes fetais, problemas no parto, diminuição no peso corporal das crias e supressão do aumento de peso corporal pós-natal. No entanto, não foi notificada toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

A ser completado nacionalmente

6.2 Incompatibilidades

A ser completado nacionalmente

6.3 Prazo de validade

A ser completado nacionalmente

6.4 Precauções especiais de conservação

A ser completado nacionalmente

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A ser completado nacionalmente

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A ser completado nacionalmente

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A ser completado nacionalmente

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

A ser completado nacionalmente

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

[Nome do Medicamento]

Nicardipina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O que contém este folheto:

1. O que é **Nicardipina solução injetável** e para que é utilizada
2. O que precisa de saber antes de tomar **Nicardipina solução injetável**
3. Como tomar **Nicardipina solução injetável**
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar **Nicardipina solução injetável**
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é **Nicardipina solução injetável e para que é utilizada**

Nicardipina solução injetável contém cloridrato de nicardipina, que pertence a um grupo de medicamentos designados por bloqueadores dos canais de cálcio.

Nicardipina solução injetável é utilizada para tratar casos muito graves de tensão arterial alta. Também pode ser utilizada para controlar a tensão arterial alta após uma operação.

2. O que precisa de saber antes de tomar **Nicardipina solução injetável**

Não tome **Nicardipina solução injetável**

- Se tem alergia à nicardipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem dor no peito
- Se a sua tensão arterial elevada for causada por um estreitamento de uma válvula cardíaca ou por outras deficiências no coração
- Se tiver tido um ataque cardíaco nos últimos oito dias.

Advertências e precauções

O seu médico terá um cuidado especial:

- Se tem insuficiência cardíaca
- Se tem angina de peito
- Se o seu fígado não funciona corretamente ou se tiver tido uma doença do fígado no passado
- Se tem pressão elevada no cérebro
- Se teve um AVC recentemente
- Se está a tomar bloqueadores beta
- Se está grávida
- Se tem menos de 18 anos de idade

Se apresentar estas condições, o seu médico pode necessitar de realizar testes adicionais ou alterar a dose. Se algumas das situações acima descritas se aplicar a si, ou se não tiver a certeza, informe o seu médico antes de lhe administrarem **Nicardipina solução injetável**

Outros medicamentos e Nicardipina solução injetável

Informe o seu médico ou farmacêutico, se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de ervas. Isto deve-se ao facto de **Nicardipina solução injetável** poder afetar a forma como alguns medicamentos funcionam. Além disso, outros medicamentos podem afetar a forma como **Nicardipina solução injetável** funciona.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Dantroleno (utilizado para tratar a rigidez muscular prolongada)
- Bloqueadores beta (utilizados para tratar a tensão arterial alta e problemas de coração), como p.e., o propranolol, o atenolol e o metoprolol
- Medicamentos utilizados para controlar as convulsões, como a carbamazepina, a fenobarbitona, a primidona e a fenitoína
- Baclofeno (utilizado para tratar os espasmos musculares)
- Medicamentos utilizados para controlar o sistema imunitário, como o tacrolímus, o sirolímus e a ciclosporina
- Itraconazol (utilizado para tratar certos tipos de infeção fúngica)
- Rifampicina (utilizada para tratar a tuberculose e outros tipos de infeção)
- Bloqueadores alfa (utilizados para tratar a tensão arterial alta ou problemas de próstata nos homens), como a doxazosina, a prazosina e a terazosina
- Qualquer outro medicamento para a tensão arterial alta.
- Cimetidina (para tratar a indigestão ou as úlceras do estômago)
- Digoxina (utilizada em problemas cardíacos)
- Amifostina (utilizada para proteger contra os efeitos nocivos de certos tratamentos do cancro)
- Medicamentos para tratar a depressão, a ansiedade ou outros problemas de saúde mental
- Analgésicos fortes, como a morfina ou a codeína
- Medicamentos utilizados para tratar a inflamação, como esteroides e tetracosactido
- Injeção de magnésio (utilizada para tratar casos graves de tensão arterial alta na gravidez)

Se for fazer uma operação, o seu anestesista necessitará de saber que outros medicamentos está a tomar, uma vez que estes podem afetar a forma como **Nicardipina solução injetável** funciona.

Não beba sumo de toranja nem coma toranja enquanto estiver a tomar este medicamento, visto que pode aumentar os níveis da nicardipina no sangue.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências específicas sobre a formulação a serem acrescentadas aqui, se aplicável

3. Como tomar Nicardipina solução injetável

Este medicamento ser-lhe-á administrado num hospital.

O seu médico decidirá que quantidade de **Nicardipina solução injetável** lhe será administrada. Isto dependerá de quanto e quão rápido querem baixar a sua tensão arterial.

O medicamento ser-lhe-á injetado lentamente numa veia. A sua tensão arterial será medida enquanto estiver a receber o tratamento e a dose será ajustada para se certificarem de que a sua tensão arterial desce até níveis normais.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Nicardipina solução injetável ser-lhe-á administrada por um médico que se certificará de que lhe será administrada a dose certa ao seu caso. Se tiver alguma dúvida, informe o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A dor de cabeça é o efeito secundário mais frequente e pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas.

Outros efeitos secundários frequentes (estes podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Tonturas

Pernas ou tornozelos inchados

Ritmo cardíaco acelerado, sentir o coração a bater (palpitações)

Tensão arterial baixa, especialmente ao levantar-se. Isto pode causar tonturas, sensação de "cabeça vazia" ou desmaio

Sentir-se enjoado ou estar doente

Vermelhidão na pele

Outros efeitos secundários

(Frequência desconhecida)

Redução do número de plaquetas no sangue, o que aumenta o risco de hemorragia ou de nódoas negras

Ritmo cardíaco lento

Dor no peito

Problemas cardíacos que levam a um aumento de líquido nos pulmões e falta de ar

Dor abdominal

Vermelhidão da pele

Inflamação da veia onde o medicamento foi administrado

Alterações nas análises ao sangue que verificam o funcionamento do seu fígado

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nicardipina solução injetável

O seu hospital conservará adequadamente este medicamento.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de **Nicardipina solução injetável**

A substância ativa é a nicardipina. Cada [a ser completado nacionalmente] contém [a ser completado nacionalmente]

Os outros componentes são: [a ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de **Nicardipina solução injetável** e conteúdo da embalagem

Nicardipina solução injetável é uma solução límpida incolor. Está disponível em [a ser completado nacionalmente] contendo [a ser completado nacionalmente]

Cada embalagem contém [a ser completado nacionalmente]. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

[a ser completado nacionalmente]

Fabricante:

[a ser completado nacionalmente]

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

[a ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês AAAA}.