

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Regitine, 10 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul bevat 10 mg fentolaminemesilaat in 1 ml oplossing overeenkomend met 7,45 mg/ml fentolamine.

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml oplossing bevat 0,5 mg natriummetabisulfiet.

1 ml oplossing bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- * Opheffen van paroxysmale hypertensie bij feochromocytoom vóór en tijdens de operatieve behandeling.
- * Diagnostische Regitine-test ter vaststelling van feochromocytoom, indien andere, specifiekere tests niet toegepast kunnen worden of onvoldoende uitsluitsel gegeven hebben.
- * Preventie van dermale necrose en het ontstaan van korsten na extravasatie van noradrenaline.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Opheffen van paroxysmale hypertensie bij feochromocytoom
Dien 2-5 mg Regitine intraveneus toe voor de behandeling van hypertensieve crises die zich voordoen vóór een operatie of bij de inductie van anesthesie, intubatie, of bij de chirurgische verwijdering van een tumor. Deze toediening wordt indien nodig herhaald, onder controle van de bloeddruk. Voor kinderen boven 8 jaar bedraagt de minimaal effectieve dosering 1 mg. De dosering dient verder aangepast te worden aan het klinische beeld.

Bij de chirurgische verwijdering van een tumor, in het kader van de behandeling van feochromocytoom, kan het een enkele maal voorkomen, dat er een hypertensieve crisis ontstaat, ondanks dat de patiënt fentolamine als premedicatie heeft ontvangen. In die gevallen kan bèta-blokkade geïndiceerd zijn. Gebruik dan een bèta₁-selectieve bètablokker zoals metoprolol als langzame i.v.-injectie.

- Diagnostische toepassing bij feochromocytoom

Vorbereitung voor de test

Dien geen sedativa, analgetica of andere medicamenten toe gedurende 24 uur en bij voorkeur zelfs niet gedurende 48-72 uur vóór de uitvoering van de test, met uitzondering van die medicamenten die essentieel zijn (zoals digitalis en insuline). Dien na de test geen antihypertensiva toe, tot de bloeddruk gedaald is tot de onbehandelde verhoogde bloeddrukwaarde. De test moet niet worden toegepast bij patiënten met een normale bloeddruk.

Intraveneuze test

Uitvoering:

1. Houd de patiënt gedurende de gehele test in een (achterover) liggende houding, liefst in een rustige verduisterde kamer. Wacht eerst totdat de bloeddruk is gestabiliseerd (meet tenminste gedurende een half uur iedere tien minuten de bloeddruk).
2. De dosering voor volwassenen is 5 mg (0,5 ml), kinderen 1 mg (0,1 ml).
3. Plaats de injectienaald in de vena en wacht met het toedienen van de injectie, totdat het effect van de venapunctie op de bloeddruk voorbij is.
4. Dien de injectie dan snel toe en meet de bloeddruk direct na de injectie met tijdsintervallen van 30 seconden gedurende de eerste 3 minuten en van 60 seconden gedurende de volgende 7 minuten.

Interpretatie van de test

De test is het meest betrouwbaar bij de bepaling van feochromocytoom bij patiënten met aanhoudende hypertensie en het minst betrouwbaar bij patiënten met paroxysmale hypertensie. Fout-positieve resultaten kunnen voorkomen bij hypertensie-patiënten zonder feochromocytoom.

De test is positief en duidt mogelijk op een feochromocytoom, indien de bloeddruk daalt met meer dan 35 mm Hg systolisch en 25 mm Hg diastolisch. Een kenmerkende positieve reactie voor feochromocytoom is een daling van 60 mm Hg systolisch en 25 mm Hg diastolisch. Het maximale effect is meestal binnen 2 minuten na de injectie zichtbaar. Gewoonlijk keert de bloeddruk binnen 15-30 minuten terug tot het niveau van vóór de test maar dit kan ook sneller plaatsvinden. Indien de bloeddruk te sterk verlaagd wordt, moet de patiënt behandeld worden, zoals aangegeven is in rubriek 4.9.

Het resultaat is negatief als de bloeddruk na de injectie verhoogd is, gelijk blijft of verlaagd is met minder dan 35 mm Hg systolisch en 25 mm Hg diastolisch. Een negatief resultaat van de test sluit echter de diagnose van feochromocytoom niet uit, vooral bij patiënten met paroxysmale hypertensie, waarbij fout-negatieve uitslagen dikwijls voorkomen.

Intramusculaire test

De dosis voor volwassenen is 5 mg (0,5 ml) en voor kinderen 3 mg (0,3 ml).

Meet de bloeddruk elke 5 minuten gedurende 30-45 minuten na intramusculaire injectie. Een positieve uitslag voor feochromocytoom is gedefinieerd als een verlaging van de bloeddruk van 35 mm Hg systolisch en 25 mm Hg diastolisch, of meer, binnen 20 minuten na de toediening.

- Preventie van dermale necrose en het ontstaan van korsten na extravasatie van noradrenaline

Dien binnen 12 uur na de extravasatie subcutaan 5-10 mg (0,5-1,0 ml) Regitine in 10 ml fysiologisch zoutoplossing voor injectie toe in het gebied waar de extravasatie is opgetreden.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd met Regitine bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Regitine aan deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt intraveneus of intramusculair toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- * Overgevoeligheid voor fentolamine en verwante verbindingen.
- * Overgevoeligheid voor sulfiet.
- * Hypotensie.
- * Myocardinfarct, doorgemaakt myocardinfarct, coronaire insufficiëntie, angina of een ander bewijs van een coronaire vaataandoening.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tachycardie en cardiale aritmieën kunnen optreden bij het gebruik van Regitine. De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden zodat de dosering en duur van de therapie zorgvuldig worden afgestemd op de patiënt. In geval van overdosering (die zich uit in een te sterke daling van bloeddruk en tachycardie) dient deze symptomatisch te worden behandeld op geleide van de klinische conditie van de patiënt en het oordeel van de arts. (zie rubriek 4.9).

Myocardinfarct, cerebrovasculaire spasmen en cerebrovasculaire afsluiting zijn gemeld na toediening van Regitine, gewoonlijk in combinatie met ernstige hypotensieve periodes.

Het gebruik van Regitine als screeningstest bij patiënten met hypertensie is grotendeels vervangen door de algemeen beschikbare urinebepaling van catecholaminen of andere biochemische bepalingen vanwege de nauwkeurigheid en de veiligheid. Daarom is de diagnostische Regitine-test niet de eerste keuze en dient alleen gebruikt te worden indien de genoemde andere specifieke testen niet beschikbaar zijn.

Als gevolg van het stimulerend effect op het maagdarmkanaal, inclusief de maagsapsecretie, dient men terughoudend te zijn met het gebruik van Regitine bij patiënten met gastritis en peptische ulcera.

Aangezien geen farmacokinetische studies zijn uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornissen is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Regitine bij deze patiënten.

Natriummetabisulfiet

Regitine bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'. Regitine bevat natriummetabisulfiet dat in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasme kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Regitine kan het hypotensieve effect van andere antihypertensiva versterken.
Antipsychotica kunnen het hypotensieve effect van alfablokkers versterken.

Niet-selectieve bèta-agonisten

Gelijktijdig gebruik van niet-selectieve bèta-agonisten zoals adrenaline en isoprenaline kan leiden tot additionele verlaging van de bloeddruk. Dit wordt veroorzaakt doordat adrenaline, bij gelijktijdig gebruik met fentolamine, uitsluitend een effect heeft op de bètareceptoren vanwege blokkade van de alfareceptoren door fentolamine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van fentolamine op de vruchtbaarheid bij dieren of de mens.

Zwangerschap

Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van fentolamine bij zwangere vrouwen. Dierstudies vertonen reproductie toxiciteit (zie rubriek 5.3). Regitine wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fentolamine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit voorzorg moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Regitine.

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

Regitine kan effecten hebben op het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.8) die een negatieve invloed op de reacties van de patiënt kunnen hebben. Patiënten moeten daarom geadviseerd worden voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn vermeld volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen onderverdeeld naar afnemende ernst. Frequentie categorieën: 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 ($< 1/10.000$)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid

Hartaandoeningen

Zeer vaak: Tachycardie

Soms: Angina pectoris, aritmieën

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Orthostatische hypotensie

Vaak: Acute of langdurige hypotensieve episodes (myocardinfarct, cerebrovasculair spasme en cerebrovasculaire occlusie kunnen optreden), overmatig blozen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: neusverstopping

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, braken, diarree.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Asthenie

Soms: Pijn op de borst.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Verschuinselen en klachten

De belangrijkste klinische uitingen van een overdosering met Regitine zijn arteriële hypotensie, reflextachycardie, aritmieën en mogelijk shock. Deze effecten kunnen vergezeld gaan door hoofdpijn, hyperexcitabiliteit en visusstoornissen, zweten, braken en diarree alsmede hypoglykemie.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor fentolamine overdosering. Deze dient symptomatisch te worden behandeld op geleide van de klinische conditie van de patiënt en het oordeel van de arts.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa-adrenerge receptorantagonist, ATC code: C04A B01 Fentolamine, de werkzame stof van Regitine, is een competitieve, niet-selectieve alfa₁- en alfa₂-adrenerge receptorantagonist met een relatief korte werkingsduur. Fentolamine veroorzaakt vasodilatatie en afname van de bloeddruk als gevolg van de blokkade van de postsynaptische vasculaire alfa₁- en alfa₂-adrenoceptoren.

Een verhoogde neuronale afgifte van noradrenaline als gevolg van presynaptische alfa₂-adrenerge receptorblokkade zou kunnen bijdragen aan de positieve inotrope en chronotrope effecten van Regitine op de hartspier.

De afname van de systemische vaatweerstand en de bloeddruk na toediening van Regitine gaan vergezeld met tachycardie, veroorzaakt door activatie van de baroreceptoren en het autonome zenuwstelsel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tijdens een intraveneuze infusie van 10 mg C¹⁴-gelabeld fentolaminemesilaat gedurende een periode van 45 minuten, worden na 30 minuten maximale bloedspiegels bereikt (gemeten aan de totale hoeveelheid radioactiviteit) voor zowel de totale hoeveelheid stof (0,11 microgram/ml) als voor de onveranderde werkzame stof (0,09 microgram/ml).

Distributie

Fentolamine is voor 54% aan humane serumeiwitten gebonden in het concentratiegebied van 0,02 tot 109 microgram/ml.

Biotransformatie

Fentolamine wordt in sterke mate gemetaboliseerd bij de mens na intraveneuze toediening; de onveranderde werkzame stof die in de urine wordt uitgescheiden bedraagt gemiddeld 13% van de dosis. Een belangrijke metaboliet is het carboxyfenyl derivaat, dat 17% van de dosis uitmaakt; conjugaten van beide stoffen zijn van geringe betekenis.

Eliminatie

De eliminatie van fentolamine uit het bloed is snel en verloopt niet volgens eerste-orde kinetiek. Al na 2-4 uur is de concentratie verlaagd tot ongeveer 15% van de piekwaarde. De eliminatiehalfwaardetijd van fentolamine is 19 minuten na een 30 mg intraveneuze bolusinjectie. Na intraveneuze infusie van fentolaminemesilaat (10 mg) wordt 70% van de dosis binnen 24 uur via de urine uitgescheiden als onveranderde werkzame stof en metabolieten; nog eens 3% wordt in de feces aangetroffen. Aan het einde van de observatieperiode van 3 dagen is nog niet de gehele dosis teruggevonden maar slechts 79%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op studies voor herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit. Regitine was embryotoxisch bij muizen bij hoge orale doses. Het was echter niet teratogeen bij muizen, ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- * Natriummetabisulfiet [anti-oxidant] 0,5 mg/ml
- * Glucose, watervrij 35 mg/ml
- * Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Onverenigbaar met alkalische oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

