

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dilceren 0,2 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje nimodipinum 0,2 mg (0,02%).

Pomocné látky se známým účinkem: ethanol, sodík.

Jedna 50ml lahvička obsahuje 10,260 g 96% ethanolu v/v (0,205 g/ml) a 23,5 mg sodíku (0,5 mg/ml, jako dihydrát citronanu sodného).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Popis přípravku: čirá, slabě žlutě zbarvená tekutina ethanolického zápachu, citlivá na světlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dilceren se používá k prevenci a léčbě ischemických poruch centrálního nervového systému, vznikajících v důsledku cerebrálního vazospasmu po subarachnoidálním krvácení. Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu zahájíme dávkou 1 mg nimodipinu (tj. 15 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti, resp. 5 ml infuzního roztoku Dilceren) za hodinu během prvních dvou hodin. Při dobré toleranci přípravku a zejména pokud nedojde k výraznějšímu snížení krevního tlaku se po dvou hodinách dávka zvyšuje na 2 mg nimodipinu (tj. 30 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti, resp. 10 ml infuzního roztoku Dilceren) za hodinu.

U pacientů s tělesnou hmotností menší než 70 kg nebo s nestabilním krevním tlakem se doporučuje léčbu zahájit dávkou 0,5 mg nimodipinu (2,5 ml infuzního roztoku Dilceren) za hodinu.

Pokud se u pacienta projeví výraznější nežádoucí účinky, je nutné dávku snížit nebo přerušit léčbu přípravkem Dilceren.

Při těžkých poruchách funkce jater (zejména cirhóza jater) nebo ledvin může dojít k vystupňování terapeutických a také nežádoucích účinků, proto se dávka přípravku v těchto případech snižuje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nimodipinu u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena.

Preventivní podávání

Nitrožilní léčba nemá začít později než za 4 dny po krvácení a má trvat po celé období největšího rizika vzniku cévních spazmů, tj. do 10.-14. dne od subarachnoidálního krvácení.

Po skončení infuzní terapie se doporučuje pokračovat v perorálním podávání nimodipinu v dávce 60 mg každé 4 hodiny po dobu dalších 7 dnů.

Léčebné podávání

Pokud jsou již přítomny ischemické neurologické poruchy vyvolané nedostatečným prokrvením při cévních spazmech vznikajících po proběhlém subarachnoidálním krvácení, musí infuzní léčba začít pokud možno co nejdříve a trvat nejméně 5 dnů, maximálně však 14 dnů. Potom se doporučuje podávat po dalších 7 dnů nimodipin p.o. v dávce 60 mg 6krát denně v intervalech po 4 hodinách. Jestliže během léčebného nebo preventivního podávání infuzního roztoku Dilceren dojde k chirurgickému ošetření ložiska krvácení, má intravenózní aplikace přípravku Dilceren pokračovat nejméně 5 dnů po operaci.

Způsob podání

Přípravek Dilceren se podává centrálně zavedeným katetrem jako kontinuální i.v. infuze (nejlépe infuzní pumpou) s přidáním asi 1 000 ml infuzního roztoku. Infuzní roztok Dilceren je v centrálním katetru kompatibilní s 5% roztokem glukózy, laktátovým Ringerovým roztokem, roztoky dextransu 40 a 5% roztokem lidského albuminu.

Podávání infuze přípravku Dilceren má pokračovat během celkové anestezie, chirurgického zákroku nebo angiografie.

Aplikace do cisterny

Vykonává se během chirurgického výkonu na zdroji subarachnoidálního krvácení. Během chirurgického zákroku se připraví 20 ml zředěného roztoku přípravku Dilceren přidáním 19 ml Ringerova roztoku k 1 ml roztoku přípravku Dilceren a po zahřátí na tělesnou teplotu se aplikuje do cisterny. Tento roztok musí být použit okamžitě po naředění!

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

S léčbou cévních mozkových příhod je nutné začít co nejdříve, protože podávání nimodipinu výrazně snižuje riziko sekundárních arteriálních vazospasmů, a tím výskyt neurologických výpadků způsobených nedostatečným prokrvením mozku a při včasném podání nimodipin také významně snižuje mortalitu pacientů.

Opatrnost je nutná při výrazné hypotenzi (systolický tlak krve pod 100 mmHg), při generalizovaném edému mozku a těžké intrakraniální hypertenzi. Vzhledem k zvýšenému riziku hemoragie přípravek nemá být podáván pacientům během kardiovaskulárních chirurgických výkonů. Zvýšené opatrnosti je též třeba při podávání přípravku pacientům se srdečním selháním a s poruchami vedení srdečního vzruchu.

Při současném zhoršení funkce jater nebo ledvin je nutné kontrolovat jejich parametry.

Tento léčivý přípravek obsahuje 194,17 mg ethanolu v 1 ml infuzního roztoku. Dávka 10 ml tohoto léčivého přípravku podávaná infuzí každou hodinu dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k

expozici 27,74 mg/kg/h ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 4,6 mg/100 ml.

Pro porovnání, u dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, je koncentrace alkoholu v krvi přibližně 50 mg/100 ml.

Současné podávání s léky obsahujícími např. propylenglykol nebo ethanol může vést k akumulaci ethanolu a vyvolat nežádoucí účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Protože je tento léčivý přípravek obvykle podáván pomalu kontinuální infuzí, mohou být účinky alkoholu sníženy.

Tento léčivý přípravek obsahuje 23,5 mg sodíku v jedné infuzní lahvičce (50 ml), což odpovídá 1,175 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučuje se podávat přípravek Dilceren v kombinaci s jinými antihypertenzivy vzhledem k možné potenciaci hypotenzních účinků. Nedoporučuje se ani podávání s jinými blokátory kalciových kanálů a alfa-metyldopou.

Současná i.v. aplikace beta-blokátorů může vystupňovat negativně inotropní účinek až do obrazu oběhového selhávání. Při současném podávání prokainamidu, chinidinu a dalších léčiv prodlužujících interval QT může dojít k prohloubení negativně inotropního účinku.

Současné podávání potenciálně nefrotoxických léčiv (aminoglykosidy, cefalosporiny, furosemid) může vyvolat zhoršení renálních funkcí. U těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat renální funkce a v případě jejich výrazného zhoršení je třeba zvážit přerušování léčby těmito léky. Současné podávání rifampicinu, fenytoinu, barbiturátů a dalších induktorů cytochromu P450 3A4 může vést ke snížení plazmatické koncentrace nimodipinu.

Současné podávání cimetidinu a dalších inhibitorů cytochromu P450 3A4 (např. erytromycinu, ketokonazolu, flukonazolu) může vést ke zvýšení hladiny nimodipinu v krvi a tím zesílení jeho účinků.

Grapefruitový džus snižuje metabolismus dihydropyridinů, a zvyšuje tak účinnost nimodipinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

S používáním přípravku Dilceren během těhotenství a laktace nejsou dostatečné klinické zkušenosti. Podávání přípravku Dilceren těhotným ženám se nedoporučuje, v jednotlivých případech je potřebné zvážit poměr rizika a prospěchu léčby.

Kojení

Nimodipin a jeho metabolity pronikají do mateřského mléka. V mateřském mléce se vyskytují ve stejných koncentracích, ve kterých se vyskytují v plazmě matky. V případě nutnosti podávání přípravku kojícím ženám je potřebné kojení přerušit.

Fertilita

V jednotlivých případech *in vitro* fertilizace byly blokátory vápníkových kanálů spojovány s reverzibilní biochemickou změnou v oblasti hlavičky spermie, která může vést k narušení funkce spermie.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může negativně ovlivnit pozornost, což však při použití v indikacích pro infuzní roztok nemá praktický význam (pacient je v těžkém klinickém stavu, který vyžaduje okamžitou hospitalizaci).

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky nimodipinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Kožní alergická reakce
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie
	Vzácné	Bradykardie
	Není známo	Extrasystoly
Cévní poruchy	Méně časté	Hypotenze ¹
	Není známo	Zarudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Hypoxie
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Zvýšení transamináz, alkalická fosfatáza v krvi a gamaglutamyltransferáza zvýšená.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Hyperhidróza
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Zhoršení ledvinných funkcí (zvýšení močoviny nebo kreatininu v krvi)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Flebitida ²

¹Výrazná hypotenze zejména při zvýšené počáteční hodnotě krevního tlaku

²Při podání neředěného roztoku do periferní žíly

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování nimodipinem se projevuje zrudnutím tváře (flush), bolestmi hlavy, poklesem krevního tlaku, tachykardií nebo bradykardií.

Léčba předávkování

V první řadě je nutné okamžitě přerušit podávání přípravku Dilceren. Při výrazném poklesu krevního tlaku má být podáván i.v. dopamin nebo noradrenalin.

Neexistuje specifické antidotum, léčba předávkování je proto pouze symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárním účinkem, dihydropyridinové deriváty

ATC kód: C08CA06

Mechanismus účinku

Nimodipin je dihydropyridinový derivát, patří do skupiny blokátorů kalciových kanálů. Působí ovlivněním napětíově řízených kalciových kanálů. Na rozdíl od ostatních blokátorů kalciových kanálů, nimodipin působí převážně na cerebrovaskulární struktury, zatímco jeho periferní účinky jsou minimální. Nimodipin se vyznačuje podstatně vyšší lipofilitou než ostatní blokátory kalciových kanálů, což umožňuje jeho podstatně lepší pronikání přes hematoencefalickou bariéru.

Kromě účinku na hladké svalové buňky cerebrálních cév nimodipin působí i přímo na neurony a gliové buňky. Ovlivnění svalových buněk cerebrálních cév podmiňuje antivazokonstrikční a vazodilatační účinek, přímý účinek na kalciové kanály neuronů zprostředkuje nootropní a neuroprotektivní účinek nimodipinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nimodipin se po intravenózním podání váže z cca 99 % na bílkoviny krevní plazmy. Eliminace nimodipinu je bifázická s poločasem 5 a 55 minut. Nimodipin se metabolizuje v játrech, proto u pacientů s těžkou hepatální insuficiencí (zejména při cirhóze jater) lze očekávat zpomalení poklesu plazmatické koncentrace. Nimodipin se vylučuje z cca 60 % močí a 40 % stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

LD₅₀ nimodipinu po jednorázovém i.v. podání u samců myší je 33 mg/kg a u samců potkanů 16 mg/kg.

Chronická toxicita

V roční studii na psech byla sledována snášenlivost nimodipinu v dávkách 6,25 mg/kg/den. Dávky do 2,5 mg/kg/den nevyvolaly poškození orgánů, dávky 6,25 mg/kg/den způsobily lehké reverzibilní elektrokardiografické změny jako následek poruch prokrvení myokardu. Při této dávce nebyly zjištěny histopatologické změny na srdci ani na jiných orgánech. Nimodipin byl během dvou let podáván potkanům v denní dávce až 90 mg/kg/den, bez nalezení patologických změn na jednotlivých orgánech.

Karcinogenita a mutagenita

V preklinických studiích nebyly prokázány mutagenní ani karcinogenní účinky nimodipinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové, dihydrát citronanu sodného, ethanol 96% (v/v), makrogol 400, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Do infuzních roztoků (viz odstavec „Dávkování a způsob podání“), do kterých byl přidán přípravek Dilceren, se nesmí přidávat další léky.

Roztok přípravku Dilceren obsahuje alkohol, mohou vznikat nežádoucí interakce s léky, které nejsou kompatibilní s alkoholem.

Nimodipin se adsorbuje na polyvinylchlorid (PVC).

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Infuzní lahvička z hnědého skla třídy I, uzavřená gumovou zátkou s fólií z fluorovaného polymeru nebo brombutylovou pryžovou zátkou, hliníkové víčko, infuzní PE hadička, krabička.

Velikost balení: 50 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Dilceren se podává centrálně zavedeným katetrem jako kontinuální i.v. infuze (nejlépe infuzní pumpou) s přidáním asi 1 000 ml infuzního roztoku. Infuzní roztok Dilceren je v centrálním katetru kompatibilní s 5% roztokem glukózy, laktátovým Ringerovým roztokem, roztoky dextransu 40 a 5% roztokem lidského albuminu.

Nimodipin se adsorbuje na polyvinylchlorid (PVC), proto se musí používat infuzní pumpy s polyetylenovými hadičkami a jehly s polyetylenovými násadci (nebo celokovové).

Infuzní roztok je citlivý na světlo, nesmí se používat na přímém slunečním světle!

V případě, že infuze musí být podávána na přímém slunečním světle, má být infuzní zařízení natřeno černou, hnědou, žlutou nebo červenou barvou, nebo mají být infuzní pumpa a hadičky chráněny vhodným krytem, který nepropouští světlo!

V rozptýleném denním světle nebo při umělém osvětlení se infuzní roztok Dilceren může používat bez zvláštní ochrany až 10 hodin.

Viz odstavec „Dávkování a způsob podání“.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/373/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 6. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 11. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 10. 2024