

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДИЛЦЕРЕН 10 mg/50 ml инфузионен разтвор
Нимодипин

DILCEREN 10mg/50 ml solution for infusion
Nimodipine

ЦЕНТРАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	200 10548
Разрешение №	30593 / 14-09-2019
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с инфузионен разтвор съдържа нимодипин (nimodipin) 10 mg в 50 ml разтвор за инфузия.

Един флакон с инфузионен разтвор съдържа също 10 g етанол и 23.5 mg натрий (0.5 mg/ml като натриев цитрат дихидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инфузия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дилцерен се използва за профилактика и лечение на исхемичен неврологичен дефицит вследствие артериален вазоспазъм след субарахноиден кръвоизлив при мозъчносъдова аневризма.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Обикновено се прилага следната схема на дозиране:

Продължителна интравенозна инфузия:

Лечението започва с доза от 1 mg нимодипин (т.е. 15 micrograms/kg телесно тегло, еквивалентни на 5 ml Дилцерен разтвор за инфузия) на час през първите два часа. При условие, че поносимостта е добра, и по-специално не се наблюдава тежка хипотония, дозата може да се увеличи до 2 mg нимодипин (т.е. 30 micrograms/kg телесно тегло, еквивалентни на 10 ml Дилцерен разтвор за инфузия) на час след два часа.

При пациенти с телесно тегло, значително по-ниско от 70 kg и при тези с нестабилно кръвно налягане се препоръчва лечението да започне с доза от 0.5 mg нимодипин (2.5 ml Дилцерен разтвор за инфузия) на час.

Интрацистернално приложение

По време на оперативна интервенция, капково в система може да се въведе пряно приготвен разреден разтвор на Дилцерен (1 ml Дилцерен разтвор за инфузия и 19 ml Рингеров разтвор). Приготвеният разтвор трябва да се използва веднага след разреждане.

Ако пациентът прояви нежелани лекарствени реакции, може да се намали препоръчаната доза или да се прекрати терапията. При тежко влошени чернодробни функции (особено при цироза) може да се установи повишена бионаличност на нимодипин в резултат от намаления ефект на първо преминаване (first pass effect) и редуциран метаболитен клирънс. В резултат терапевтичните ефекти и нежеланите лекарствени реакции, напр. хипотония, могат да се извият в по-висока степен. В такъв случай трябва да се обмисли намаляване на дозата или дори прекратяване на лечението.



Начин на приложение

Дилцерен се прилага чрез централен венозен катетър като продължителна интравенозна инфузия (най-добре е да се използва инфузионна помпа). Може да се прилага със следните съвместими разтвори, използвайки спирателен кран:

5% разтвор на декстроза, физиологичен разтвор, разтвор на Ringer с натриев лактат, разтвор на Ringer с натриев лактат и магнезий, Dextran 40 разтвор, HAES 6% poly-(O-2- hydroxyethyl) скорбяла в съотношение 1:4 (Дилцерен: едновременно използван разтвор),. Освен това, манитол, 5% хуман албумин и кръв са подходящи за едновременна инфузия.

Дилцерен за инфузия не трябва да се прибавя към инфузионни сакове или банки и не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Приложението на Дилцерен трябва да продължи и по време на обща анестезия, хирургическа интервенция или ангиография.

Употребата на спирателен кран позволява свързването на полиетиленовата тръбичка на Дилцерен за инфузия с едновременно използвания инфузионен разтвор и централен венозен катетър.

Продължителност на приложение

Профилактична употреба:

Интравенозната терапия трябва да започне не по-късно от 4 дни след субарахноидния кръвозлив и трябва да продължава през целия период на повишена опасност на вазоспазъм, т.е. 10 - 14 дни след субарахноидното кървене.

При хирургично саниране на източника на кървене по време на профилактичната употреба на Дилцерен, интравенозното приложение трябва да продължи поне 5 дни след хирургичната намеса.

След завършване на инфузионната терапия, се препоръчва преминаване към перорално приложение на нимодипин 60 mg на всеки 4 часа за период от 7 дни.

Терапевтична употреба:

Лечението на исхемични неврологични дефицити вследствие вазоспазъм, възникнал при , субарахноидно кървене от аневризма трябва да започне възможно най-рано и да продължи 5 – 14 дни.

След това е препоръчително да се премине към перорален прием на нимодипин 60 mg на всеки 4 часа в продължение на 7 дни.

При хирургично саниране на източника на кървене по време на профилактичната употреба на Дилцерен, интравенозното приложение трябва да продължи поне 5 дни след хирургичната намеса.

Интрацестернално приложение

По време на хирургичен контрол на източника на субарахноидното кървене се приготвя 20 ml разреден разтвор на Дилцерен чрез прибавяне на 19 ml Рингеров разтвор към 1 ml разтвор на Дилцерен. Готовият разтвор трябва да се затопли до телесна температура и да се приложи веднага след приготвяне.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на нимодипин при пациенти под 18 години не е установена.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към нимодипин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Нимодипин не трябва да се прилага при остър миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия и през следващия месец.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въпреки че употребата на Дилцерен не са свързва с повишено вътречерепно налягане, се препоръчва внимателно наблюдение на пациенти с генерализиран мозъчен оток.



Повишено внимание се изисква при пациенти с ниско кръвно налягане (систолично кръвно налягане под 100 mg Hg). Поради увеличения риск от кървене, лекарственият продукт не трябва да се използва при пациенти, подложени на сърдечно-съдова хирургическа интервенция. В случай на влошаване на чернодробните и бъбречните функции, необходимо е да се наблюдават внимателно техните показатели.

Бъбречната функция на пациенти с известно бъбречно заболяване или получаващи нефротоксични лекарствени продукти, трябва да се мониторира внимателно по време на лечението с Дилцерен за инфузия.

Намален клирънс на лекарството може да се появи при пациенти с цироза, получаващи Дилцерен и поради това е необходимо внимателно проследяване на кръвното налягане при такива пациенти.

Преходно повишаване на чернодробните ензими може да възникне по време на интравенозно приложение. Обикновено стойностите се нормализират след преустановяване на терапията .

Инфузията съдържа 17%, макрогол 400, това трябва да се вземат предвид по време на лечението.

Лекарственият продукт съдържа 200 mg етанол в 1 ml разтвор за инфузия, т. е. до 50 g на дневна доза 250 ml, което се равнява на 1200 ml бира (5%) или 500 ml вино (12 %) в една доза. Това може да е вредно за пациенти, страдащи от алкохолизъм или нарушен алкохолен метаболизъм и трябва да се има предвид при бременни или кърмещи жени, деца, високорискови (групи) пациенти (например такива с чернодробно заболяване или епилепсия). Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да промени ефекта на други лекарства . Този лекарствен продукт съдържа 0.5 mg/ml натрий, което трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Невролептици и антидепресанти

Едновременното приложение на нимодипин и флуоксетин води до 50 % повишаване на плазменото ниво на нимодипин, забележимо намаляване на нивото на флуоксетин, без промени в плазменото ниво на активния метаболит, норфлуоксетин.

Едновременната употреба на нимодипин и нортпиптилин увеличава значително плазмената концентрация на нимодипин, докато тази на нортпиптилин остава непроменена.

Няма доказателство за потенциално взаимодействие между нимодипин и халоперидол при пациенти на продължителна терапевтична комбинация.

Zidovudine

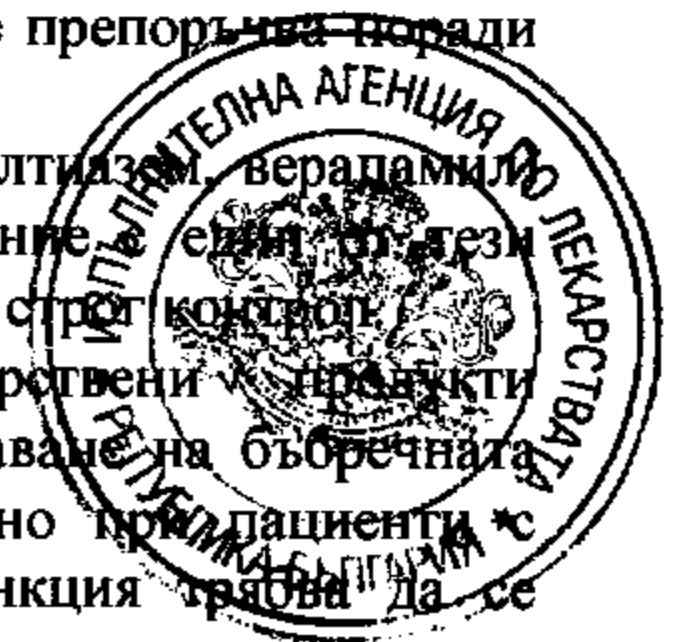
При проучване с маймуни, едновременното интравенозно приложение на зидовудин и нимодипин води до повишени плазмени нива на зидовудин (анти – HIV лечение). Въпреки това , обемът на разпределение и клирънсът намаляват значително.

Биотрансформацията на нимодипин се осъществява чрез цитохром P450 3A4 ензимна система, която е локализирана в клетките на черния дроб и чревната лигавица. Поради това, лекарства, известни като инхибитори или индуктори на тази ензимна система могат значително да променят ефекта на първо преминаване при перорално приложение или клирънса на нимодипин.

Едновременна употреба на Дилцерен с антихипертензивни средства не се препоръчва поради възможно усилване на хипотензивните ефекти.

Комбинирано приложение с други калциеви антагонисти (нифедипин, дилтиазем, верапамил) и/или алфа-метилдопа трябва да се избягва.. Ако едновременното лечение с тези лекарствени продукти не може да се избегне, пациентът трябва да бъде под строг контрол.

Едновременна употреба на потенциално нефротоксични лекарствени продукти (аминогликозиди, цефалоспорини, фуросемид) може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Допълнително влошаване на бъбречната функция е вероятно при пациенти с предхождащо бъбречно увреждане. В подобен случай, бъбречната функция трябва да се



контролира и да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти с прогресиращо влошаване.

Едновременно интравенозно приложение с бета-блокери може да засили отрицателния инотропен ефект, което може да доведе дори до хипотония и сърдечна недостатъчност.

Тъй като Дилцерен за инфузия съдържа алкохол, трябва да се следи за възможни взаимодействия с алкохол – несъвместими лекарствени продукти.

Едновременното приложение на циметидин или натриев валпроат може да доведе до увеличаване на плазмената концентрация на нимодипин.

Взаимодействие с храни и напитки

Прием на сок от грейпфрут не се препоръчва в комбинация с нимодипин, тъй като може да доведе до повишени плазмени концентрации на нимодипин, дължащо се на инхибиране на оксидативния метаболизъм на дихидропиридини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Клиничният опит при употреба на Дилцерен по време на бременност и кърмене е недостатъчен.

Бременност:

Дилцерен не се препоръчва за употреба по време на бременност, при специални случаи е необходимо да се прецени съотношението риск/полза.

Кърмене:

Кърменето трябва да се прекрати, ако приложението на Дилцерен е наложително.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По принцип способността за шофиране или работа с машини намалява поради възможност от замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следващата таблица обобщава нежеланите лекарствени реакции към нимодипин, разделени на групи (MEDRA терминология) заедно с тяхната честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (честотата им не може да бъде оценена от наличните данни)

MedDRA система орган клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести	остри реакции на свръхчувствителност: леки до умерени алергични реакции, обриви
Нарушения на нервната система	нечести	главоболие
	С неизвестна честота	замаяност
Сърдечни нарушения	нечести	тахикардия
	редки	брадикардия
	С неизвестна честота	екстрасистоли



Съдови нарушения	нечести	Вазодилатация (потене, изчервяване и топли вълни); хипотония (особено при пациенти много високо кръвно налягане)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене,
	Редки С неизвестна честота	Илеус Дискомфорт в областта на корема
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Нарушена бъбречна функция (повишена пикочна киселина в кръвта, повишен креатинин в кръвта)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Флебит (след приложение на неразреден разтвор в периферна вена)
Изследвания	редки	повишени чернодробни ензими (вкл. Трансаминази, повишени алкални фосфати в кръвта, повишени гама-глутамилтрансферази повишена пикочна киселина в кръвта, повишен креатинин в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

4.9 Предозиране

Симптомите на интоксикация вследствие остро предозиране се изразяват с тежка хипотония, тахикардия, брадикардия, храносмилателни проблеми и гадене (при перорално приложение на нимодипин). В случай на остро предозиране, лечението с Дилцерен за инфузия трябва да се прекрати. Лечението е симптоматично, като първоначалните мерки включват стомашна промивка и приложение на активен въглен (при остро предозиране с перорално приложение на нимодипин). В случай на изявена хипотония е необходимо интравенозно приложение на допамин или норепинефрин. Няма специфичен антидот, следователно лечението на други нежелани лекарствени реакции трябва да се проведе според най-изявените симптоми.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Калциев антагонист
АТС код: C08CA06

Механизъм на действие:

Нимодипин е дихидропиридиново производно от групата на калциевите антагонисти. Неговото действие се медира чрез волтажно - контролираните калциеви канали. За разлика от другите калциеви антагонисти, нимодипин действа главно върху мозъчно-съдовите структури, докато неговите периферни ефекти са минимални. Това се дължи на факта, че нимодипин показва значително по-голяма липофилност от другите калциеви инхибитори. В резултат на това, нимодипин преминава много по-лесно през кръвно-мозъчната бариера.

Освен действието си върху гладката мускулатура на мозъчните съдове, нимодипин влияе директно върху невроните и глиалните клетки. Действието върху гладката мускулатура на мозъчните съдове обяснява антивазоконстрикторното и вазодилативно действие на Дилцерен, а директното действие върху невроните калциеви канали стои в основата на ноотропното и невропротективно действие на лекарствения продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, 99 % от лекарствения продукт се свързват с плазмените протеини. Елиминирането на нимодипин е двуфазно с време на полуживот от 5 и 55 минути. Метаболизира се в черния дроб, следователно, при пациенти с тежко нарушение на чернодробните функции се очаква по-бавно намаляване на плазмената концентрация (особено при страдащите от чернодробна цироза). С урината и изпражненията се екскретират съответно около 60 % и 40 % от нимодипин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

LD₅₀ при мъжки мишки и плъхове е съответно 33 mg/kg и 16 mg/kg.

Хронична токсичност

Направени са едногодишни проучвания върху поносимостта на нимодипин, приложен в дневна доза от 6.25 mg/kg при кучета. Дневни дози под 2.5 mg/kg не причиняват никакви органични нарушения, а тези от 6.25 mg/kg водят до слаби, обратими електрографски промени като резултат от нарушената перфузия на миокарда. След тази доза не са наблюдавани никакви хистопатологични промени в сърцето или в други органи. Въпреки че нимодипин е прилаган при плъхове в дневни дози до 90 mg/kg за период от 2 години, не са открити никакви патологични промени в наблюдаваните органи.

Канцерогенност и мутагенност

На основание оценката за честотата на туморите при плъхове, на които е бил прилаган нимодипин, Scriabine и сътрудници (1985) оценяват нимодипин като субстанция без канцерогенна активност. Освен това, нимодипин не показва канцерогенно действие при тримесечни изследвания, проведени върху мишки (Miles, 1989).

При многократни изследвания върху мишки, на които нимодипин е прилаган перорално в дневна доза от 500 mg/kg в продължение на 21 месеца, действието на препарата върху развитието на рака не е документирано. Подробни проучвания относно влиянието на нимодипин върху индуцирането на генни и хромозомни мутации не са доказали какъвто и да е мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина
Натриев цитрат дихидрат
Макрогол 400



Етанол 96%
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Тъй като активното вещество на Дилцерен инфузионен разтвор, нимодипин се абсорбира от поливинилхлорид (PVC), могат да се използват само инфузионни помпи с полиетиленови тръбички.

Нимодипин, активното вещество на Дилцерен инфузионен разтвор е чувствителен към светлина, поради това, излагането на директна слънчева светлина трябва да се избягва. Ако инфузионният разтвор трябва да се прилага на директна дневна светлина, инфузионната помпа и торбички трябва да са покрити с черен, кафяв или червен цвят, или да се защитят с подходящо светло-непроницаемо покритие.

В случай на дифузна дневна светлина или изкуствено осветление, Дилцерен разтвор за инфузия може да се прилага без специална защита в продължение на 10 часа.

Други лекарствени продукти не трябва да се смесват в инфузионните разтвори, в които е прибавен Дилцерен (виж т.4.2).

Дилцерен разтвор за инфузия съдържа алкохол и поради това е възможно взаимодействие с лекарствени продукти, които са несъвместими с алкохол.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се пази от влага и светлина. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон за инфузия от кехлибарено стъкло (I-ви хидролитичен клас), затворен с гумена тапа и тефлоново фолио и запечатано с алуминиева обкатка, инфузионна тръбичка от полиетилен, етикет, картонена кутия, информация за употреба.

Съдържание на 1 опаковка: 50 ml разтвор за инфузия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За информация относно предпазните мерки при работа, вижте т. 4.2 „Дозировка и начина на приложение” и т.6.2 „Несъвместимости”.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали (от него) трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA, a.s.
Nitrianska 100
920 27 Hlohovec
Словакия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010548

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. 06. 2001 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Април 2015

