

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dilceren pro infusione
infúzny intravenózný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nimodipín 10 mg v 50 ml infúzneho intravenózneho roztoku.

Pomocné látky so známym účinkom: etanol a sodík.

Jedna 50 ml fľaša obsahuje 10,260 g 96 % etanolu v/v (0,205 g/ml) a 23,5 mg sodíka (0,5 mg/ml vo forme dihydrátu citronanu sodného)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny intravenózný roztok

Číra, svetložltá zafarbená tekutina etanolického zápachu, citlivá na svetlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dilceren pro infusione sa používa na prevenciu a liečbu poškodenia mozgu spôsobeného sťahom ciev pri mozgovom subarachnoidálnom krvácaní aneurysmálneho pôvodu.

Liek je určený na liečbu dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Zvyčajne sa odporúča nasledovná dávkovacia schéma:

Trvalá intravenózna infúzia:

Na začiatku liečby po dobu dvoch hodín sa podá 1 mg nimodipínu (5 ml infúzneho roztoku Dilceren/hod. t.j. 15 µg/kg telesnej hmotnosti/hod.). Pri dobrej znášanlivosti, ale hlavne ak nedôjde k výraznejšiemu zníženiu tlaku krvi, po dvoch hodinách sa dávka zvyšuje na 2 mg nimodipínu (10 ml infúzneho roztoku Dilceren/hod. t.j. 30 µg/kg telesnej hmotnosti/hod.). U pacientov s telesnou hmotnosťou výrazne nižšou ako 70 kg alebo s nestabilným tlakom krvi sa odporúča začať liečbu s dávkou 0,5 mg nimodipínu (2,5 ml infúzneho roztoku Dilceren/hod.).

Intracisternálna instilácia:

V priebehu chirurgického zákroku sa pripraví 20 ml riedeného roztoku Dilcerenu pridaním 19 ml Ringerovho roztoku k 1 ml roztoku Dilcerenu. Zriedený roztok sa musí použiť okamžite po nariedení.

U pacientov s negatívnym vývojom reakcií sa musia odporúčané dávky znížiť a ak si to situácia vyžaduje, je potrebné liečbu prerušiť. Ťažké poruchy funkcie pečene, osobitne cirhóza, môžu zvýšiť biodostupnosť nimodipínu v dôsledku zníženého first-pass efektu a metabolického klirensu.

Terapeutické účinky a nežiaduce účinky, ako je napr. zníženie krvného tlaku, sa potom môžu prejaviť omnoho výraznejšie. V takýchto prípadoch je nutné v závislosti od tlaku krvi dávku vhodne upraviť (znížiť) prípadne zväžiť prerušenie liečby.

Spôsob podávania

Dilceren infúzny roztok sa podáva centrálnym katétrom ako trvalá i.v. infúzia infúznou pumpou. Je potrebné ho podávať pomocou trojstupňového (trojventilového) kohútika s roztokmi, ako sú 5% roztok glukózy, 0,9% roztok chloridu sodného, Ringerov roztok s mliečnanom sodným, Ringerov roztok s mliečnanom sodným a magnéziom, roztoky dextransu 40 alebo HAES 6% poly-(O-2-hydroxyetyl) škrob v pomere 1:4 (Dilceren:ko-infúzia). Na ko-infúziu sú tiež vhodné roztoky manitolu, ľudského albumínu alebo krvi.

Dilceren infúzny roztok sa nesmie pridávať do infúzných tašiek alebo fliaš a nesmie sa miešať v roztoku s inými liekmi. Podávanie infúzie Dilceren pro infusione má pokračovať i počas celkovej anestézie, chirurgického zákroku a angiografie.

Použitie trojstupňového (trojventilového) kohútika umožňuje prepojenie polyetylénovej tuby Dilceren pro infusione s ko-infúznym roztokom a centrálnym katétrom.

Dĺžka aplikácie

Profylaktické podávanie:

Vnútrožilová liečba sa musí začať najneskôr na štvrtý deň po krvácaní a má trvať počas najväčšieho rizika vzniku spazmov, t.j. do 10.-14. dňa po subarachnoidálnom krvácaní.

Ak v priebehu preventívneho podávania infúzneho roztoku Dilceren dôjde k chirurgickému ošetrovaniu ohniska krvácania, je potrebné v intravenózne aplikácii roztoku Dilceren pro infusione pokračovať najmenej 5 dní po operácii.

Po ukončení infúznej liečby sa odporúča pokračovať v perorálnom podávaní nimodipínu v dávkach 6 x 60 mg v 4 hodinových intervaloch ďalších 7 dní.

Liečebné podávanie:

Ak sa po subarachnoidálnom krvácaní aneurysmálneho pôvodu objaví ischemicko-neurologické poškodenie zapríčinené spazmom ciev, je potrebné liečbu začať čo najskôr a pokračovať v nej najmenej 5 dní, maximálne až do 14 dní.

Následne sa odporúča perorálna aplikácia nimodipínu v dávke 6 x 60 mg v 4 hodinových intervaloch ďalších 7 dní.

Ak v priebehu liečebného podávania infúzneho roztoku Dilceren dôjde k chirurgickému ošetrovaniu ohniska krvácania, je potrebné v intravenózne aplikácii roztoku Dilceren pro infusione pokračovať najmenej 5 dní po operácii.

Intracisternálna instilácia

Realizuje sa počas chirurgického výkonu na zdroji subarachnoidálneho krvácania. Aplikuje sa 1 ml roztoku Dilcerenu a 19 ml Ringerovho roztoku čerstvo riedeného zahriateho na telesnú teplotu krvi. Riedený roztok sa musí použiť okamžite po namiešaní.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť nimodipínu u pacientov vo veku do 18 rokov nebola stanovená.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na nimodipín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci liečba Dilcerenom neukázala spojenie so zvýšením intrakraniálneho tlaku, odporúča sa starostlivé monitorovanie pacientov v prípade zvýšeného obsahu vody v mozgovom tkanive (generalizovaný mozgový edém).

Osobitnú opatrnosť si vyžadujú pacienti s hypotenziou (systolický tlak krvi nižší ako 100 mg Hg).

Tento liek obsahuje 194,17 mg etanolu v 1 ml infúzneho roztoku. Dávka 10 ml tohto lieku podávaná infúziou každú hodinu dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 27,74 mg/kg/h etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi o približne 4,6 mg/100 ml.

Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypije pohár vína alebo 500 ml piva bude koncentrácia alkoholu v krvi pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k hromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov, najmä u mladších detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Keďže sa tento liek zvyčajne podáva pomaly kontinuálnou infúziou, účinky alkoholu môžu byť znížené.

Množstvo alkoholu v 10 ml tohto lieku zodpovedá 48,5 ml piva alebo 19,4 ml vína.

Je nepravdepodobné, že množstvo alkoholu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých a dospievajúcich, ani že alkohol bude mať pozorovateľný vplyv na deti. Môže mať nejaké účinky na mladšie deti, napríklad ospalosť.

Tento liek obsahuje 23,5 mg sodíka v jednej fľaši infúzneho roztoku (50 ml), čo zodpovedá 1,175 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuroleptiká a antidepresíva

Sprievodným znakom súbežného podávania nimodipínu a antidepresíva fluoxetínu je 50% zvýšenie plazmatickej koncentrácie nimodipínu. Obsah fluoxetínu je výrazne znížený, bez zmien koncentrácie jeho aktívneho metabolitu norfluoxetínu.

Súbežné podávanie nimodipínu a nortriptylínu vedie k nepatrnému nárastu koncentrácie nimodipínu, bez zmien plazmatickej koncentrácie nortriptylínu.

Vznik potenciálnych vzájomných interakcií nebol potvrdený pri súbežnom podávaní nimodipínu a haloperidolu u pacientov s individuálne dlhodobou liečbou.

Zidovudín

Štúdiá vykonané na primátoch potvrdila, že súbežná i.v. aplikácia zidovudínu (anti-HIV liečiva) a nimodipínu signifikantne zvyšuje AUC zidovudínu. Štatisticky významne však znižuje distribučný objem a klírens zidovudínu.

Nimodipín sa v organizme metabolizuje systémom cytochróm P 450 3A4, ktorý je lokalizovaný v bunkách črevnej mukózy a pečene. Liečivá, o ktorých je známe, že inhibujú alebo indukujú tento enzymatický systém, teda môžu významne ovplyvniť first-pass efekt (po perorálnej aplikácii) alebo klírens nimodipínu.

U pacientov so zvýšeným tlakom krvi, ktorí užívajú antihypertenzíva môže Dilceren zosilňovať účinky sprievodnej liečby.

Je vždy nutné vyhnúť sa kombinácii lieku s inými blokátormi kalciového vstupu (nifedipín, diltiazém, verapamil) a/alebo α -metyldopou. V prípade, že sa kombinácia týchto liečiv predsa len vyskytne, je nevyhnutný dôkladný monitoring pacienta. Ak dôjde k súbežnej aplikácii Dilceren infúzneho roztoku s potenciálne nefrotoxickými liečivami (napr. aminoglykozidy, cefalosporíny, furosemid) možno predpokladať vznik porúch renálnych funkcií. U pacientov s už existujúcimi poruchami funkcie obličiek môže dôjsť k zhoršeniu stavu. V takýchto prípadoch sa musí funkcia obličiek dôkladne monitorovať a pri zhoršení stavu je potrebné zvážiť prerušenie liečby. Súbežná intravenózna aplikácia s β -blokátormi môže spôsobiť pokles tlaku krvi a negatívny inotropný efekt spojený s dekompenzačným zlyhaním srdca.

Vzhľadom na to, že Dilceren infúzny roztok obsahuje alkohol, je potrebné sledovať interakcie s liečivami inkompatibilnými s alkoholom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Doposiaľ nie sú k dispozícii štúdie, ktoré by ozrejmili reprodukčnú toxicitu Dilcerenu po parenterálnej aplikácii. V prípade, že sa musí Dilceren infúznym roztokom aplikovať počas gravidity, je potrebné zvážiť pomer rizika k prínosu liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V princípe je schopnosť motorové vozidlo a obsluhovať stroje znížená z dôvodu možného vzniku závratu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúca tabuľka obsahuje súhrn nežiaducich reakcií nimodipínu, ktoré sú rozdelené podľa konvencií MedDRA a frekvencie výskytu: (veľmi časté: $\geq 1/10$, časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$, menej časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$, zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$, veľmi zriedkavé: $< 1/10\,000$, neznáme z dostupných údajov):

MedDRA trieda orgánových systémov	frekvencia výskytu	nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	menej časté	alergická reakcia, vyrážka
Poruchy nervového systému	menej časté	bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	tachykardia
	zriedkavé	bradykardia
Poruchy ciev	menej časté	hypotenzia, vazodilatácia (potenie, sčervenanie a návaly tepla)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme	hypoxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	nauzea
	zriedkavé	ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest	zriedkavé	prechodné zvýšenie pečeňových enzýmov (vrátane zvýšených transamináz, zvýšenej alkalického fosfatázy a zvýšenej gama-glutamyl-transferázy)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zriedkavé	reakcie v mieste podania injekcie/ infúzie, (trombo-) flebitída v mieste podania infúzie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy intoxikácie, ktoré vznikajú v dôsledku akútneho predávkovania sa môžu prejaviť výrazným znížením tlaku krvi, zrýchlením tepovej frekvencie (tachykardiou) alebo znížením tepovej frekvencie (bradykardiou), zažívacími ťažkosťami a nauzeou (po perorálnom podaní liečiva). Z dôvodu akútneho predávkovania sa musí liečba Dilcerenom okamžite prerušiť. Bezpečnostné opatrenia sa majú vykonávať na základe vyvíjajúcich sa symptómov. Za základné bezpečnostné terapeutické opatrenie považujeme výplach žalúdka s následným podaním aktívneho uhlia (po perorálnom podaní liečiva). V prípade značného poklesu tlaku krvi sa môže podať i.v. dopamín alebo noradrenalín. Vzhľadom na to, že nie je známe špecifické antidotum je liečba iných nežiaducich účinkov zacielená na najvýraznejšie sa prejavujúce symptómy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vazodilatans, ATC kód: C 08 CA 06

Mechanizmus účinku

Nimodipín, aktívna zložka lieku Dilceren pro infusione, pôsobí protiischemicky prednostne v mozgovom tkanive v dôsledku znižovania kontraktility ciev. Nimodipín inhibuje a eliminuje vznik spazmov vyvolaných in vitro rôznymi vazoaktívnymi substanciami (napr. serotonin, prostaglandíny a histamín), krvou alebo jej degradačnými produktmi. Nimodipín sa tiež používa na liečbu psychických nervových chorôb.

Výskumy na pacientoch s akútnymi poruchami cirkulácie v mozgu potvrdili vazodilatačné pôsobenie nimodipínu na krvné cievy a celkové zlepšenie mozgového prekrvenia. Zvýšenie prietoku krvi je výraznejšie v oblastiach mozgu s predchádzajúcim poškodením a s obmedzenou cirkuláciou než v zdravých oblastiach. Aplikáciou nimodipínu sa výrazne znižuje poškodenie mozgu v dôsledku nedostatočného prekrvenia ako i úmrtnosť pacientov po prekonanom subarachnoidálnom krvácaní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Perorálne aplikovaná aktívna substancia nimodipínu je prakticky úplne absorbovaná. Už 10-15 minút po užití tablety sú v plazme detekovateľné nezmenené aktívne substancie a skoré metabolity. Po dlhodobu perorálne aplikovaných dávkach (3x30 mg/deň) sa u najstarších pacientov dosahujú hodnoty hladín plazmatickej koncentrácie (C_{max}) v rozmedzí od 7,3 - 43,2 ng/ml po 0,6 - 1,6 hod. (t_{max}). Po jednorázovej aplikácii dávok 30 mg a 60 mg mladým pacientom sa namerali nasledovné hodnoty plazmatickej koncentrácie 16 ± 8 ng/ml respektíve 31 ± 12 ng/ml. Hodnoty plazmatickej koncentrácie a oblasť pod koncentračnou krivkou sa zvyšujú proporcionálne so zvyšovaním dávky (po najväčšiu testovanú dávku 90 mg/kg).

Pri použití infúzie 0,03 mg/kg/hod. sa dosiahne hodnota rovnovážnej koncentrácie v plazme 17,6 - 26,6 ng/ml. Po intravenózne injekcii sa bifázicky znižuje plazmatická koncentrácia nimodipínu s polčasom rozpadu 5-10 minút a približne 60 minút. Vypočítaný distribučný objem (V_{ss} , 2-zložkový model) po i.v. aplikácii je 0,9 - 1,6 l/kg telesnej váhy. Celkový (systémový) klírens je 0,6 - 1,9 l/hod/kg.

Väzba na proteíny a distribúcia

Nimodipín má 97 - 99% väzbovosť na plazmatické proteíny. Experimenty na zvieracích modeloch s [^{14}C]-nimodipínom ukázali, že prechádza placentárnou bariérou. Podobná distribúcia sa deje pravdepodobne aj u ľudí hoci experimentálne záznamy z tejto oblasti úplne chýbajú. Nimodipín a/alebo jeho metabolity boli pozorované v oveľa vyššej koncentrácii v materskom mlieku potkanov než v plazme matiek. Koncentrácia nimodipínu v ľudskom materskom mlieku matiek a v ich plazme je rovnaká.

Po perorálnej a i.v. aplikácii nimodipínu bola detekovaná 0,5% koncentrácia CSF v plazme. Tieto údaje korešpondujú s voľnou koncentráciou liečiva v plazme.

Biotransformácia, eliminácia a exkrécia

Nimodipín je eliminovaný metabolickými cestami, najmä dehydrogenáciou dihydropyridínového kruhu a oxidačným štiepením esterov. Ďalšie významné metabolické kroky predstavujú štiepenie esterov oxidáciou, hydroxylácia 2- a 6-metyl skupín a glukuronidácie, medzi ktoré patria konjugované reakcie. Tri primárne metabolity objavujúce sa v plazme nevykazujú významnú reziduálnu terapeutickú aktivitu. Indukčné a inhibičné účinky na enzýmy pečene nie sú známe. U ľudí prebieha exkrécia metabolitov prevažne 50% obličkami a 30% žlčou.

Eliminačná krivka je lineárna. Polčas rozpadu pre nimodipín sa pohybuje medzi 1,1 a 1,7 hodiny. Terminálny polčas rozpadu je 5 - 10 hodín, a preto nie je významný na ohraničenie dávkových intervalov v písomnej informácii.

Biodostupnosť

Charakteristický rozsiahly first-pass efekt je približne 85 - 95%, absolútna biodostupnosť je 5 - 15%.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologické vlastnosti

Nimodipín je blokátor vstupu kalcia a patrí do skupiny 1,4-dihydropyridínov. Kontrakcia hladkých svalových buniek je závislá od kalciových iónov, ktoré vstupujú do bunky v čase depolarizácie a tvoria pomalý iónový transmembránový prúd. Nimodipín inhibuje transport kalciových iónov do buniek a teda následne i kontrakciu hladkých svalových buniek. V experimentoch vykonaných na zvieratách sa potvrdil najvýraznejší efekt nimodipínu na cerebrálne artérie v porovnaní s artériami lokalizovanými v iných častiach tela. Pretože je lipofilný, môže prechádzať hemoencefalickou bariérou. U pacientov so subarachnoidálnym krvácaním (SAH) preliečených nimodipínom bola zaznamenaná veľmi vysoká koncentrácia nimodipínu v cerebrospinálnej tekutine 12,5 ng/ml.

Toxikologické vlastnosti

Akútna toxicita

Druh	Pohlavie	Spôsob aplikácie	LD ₅₀ mg/kg	Štatistické hodnotenia pre P ≤ 0,05
myši	samce	per os	3562	(2746-4417)
myši	samce	Intravenózne	33	(28-38)
potkany	samce	per os	6599	(5118-10003)
potkany	samce	Intravenózne	16	(14-18)
králiky	samice	per os	približne 5000	
králiky	samice	Intravenózne	približne 2,5	
psy	samce a samice	per os	medzi 1000 a 2000	
psy	samce a samice	Intravenózne	približne 4,5	

Rozdiely medzi hodnotami LD₅₀ po perorálnej a intravenózne aplikácii naznačujú, že vysoké dávky aplikované perorálnou cestou vo forme suspenzie neumožňujú úplnú absorpciu aktívnej látky, respektíve je oneskorená. Po perorálnej aplikácii boli symptómy otravy pozorované iba u myši a potkanov. Charakteristické symptómy otravy sú povrchová (mierna) cyanóza, značné zníženie motility, zástava dýchania. Po intravenózne aplikácii boli pozorované charakteristické znaky otravy u všetkých použitých živočíšnych druhov so stupňujúcimi sa záchvatmi.

Štúdie na subakútnu toleranciu počas 3 - 4 týždňov po intravenózne aplikácii

Skupine 10 samcov a 10 samíc potkanov rodu Wistar bol 3 týždne aplikovaný nimodipín v dávkach 0.06, 0.2 a 0.6 mg/kg. Substancie boli emulgované v 10% "Cremophor" roztoku a aplikované i.v. do chvostovej žily. Všetky zvieratá prežili liečbu bez klinických symptómov. Hematologické testy a rozbor moču nepotvrdili toxické účinky nimodipínu v dávke 0,6 mg/kg. Autopsia vykonaná na konci experimentu ukázala, že obličky samcov mali signifikantne zvýšenú hmotnosť. Histopatologická analýza obličiek nepotvrdila patologické zmeny rovnako ako aj analýza iných orgánov. Lokálna znášanlivosť v oblasti vpichu bola tiež dobrá. Zanedbaním rozdielov medzi pohlaviami môžeme konštatovať, že dávky väčšie ako 0,2 mg/kg aplikované intravenózne 1x denne v období 3 týždňov boli tolerované bez toxických efektov.

Systémová a lokálna tolerancia bola testovaná po intravenózne aplikácii v 4-týždňovej štúdii vykonanej na psoch. Substancie boli aplikované v dávkach 0.02, 0.06 a 0.2 mg/kg v zmesi s etanolom a polyetylén glykom 400. Klinické a laboratórne testy, a tiež makroskopická a histologická analýza nepotvrdili a neukázali žiadne poškodenia vyvolané substanciou.

V inej štúdii dostávali 2 samce a 2 samice biglov 150 µg nimodipínu/kg/hod. vo forme intravenózne infúzie 8 hodín denne 7x týždenne s celkovou dĺžkou trvania experimentu 4 týždne. Substancia bola rozpustená vo vyššie uvedenej rozpustnej zmesi v Ringerovom roztoku. 4 kontrolné zvieratá dostávali infúziou korešpondujúce množstvo roztoku. Nimodipín bol tolerovaný bez vývoja klinických symptómov. V druhej subakútnej štúdii vykonanej na psoch s dávkou 1,2 mg/kg/deň dostávali 4 infúzie denne, trvajúce 8 hodín (1,5 ml/kg/hod.) počas 4 týždňov. Vyvolali pokles tlaku krvi a zvýšili tepovú frekvenciu 1 hodinu po infúzii. Hematologické a biochemické testy ako i analýza moču nepotvrdili toxikologicky významné zmeny vyvolané substanciou. Makroskopická a histologická analýza tiež neukázala patologické zmeny.

Štúdie na chronickú toleranciu

Bola vykonaná štúdia, v ktorej sa potkanom podával nimodipín v dávke 90 mg/kg/deň primiešaný do potravy 2 roky. Dávky nad 15 mg/kg/deň boli tolerované u samcov aj samičiek bez postrehnuteľných poškodení. Neboli tiež pozorované onkogénne účinky substancie.

Vyššie uvedené dávky nimodipínu primiešané do potravy boli podávané aj myšiam 21 mesiacov. Táto štúdia tiež vyvrátila tumorogénnu aktivitu.

Bola vykonaná jednoročná štúdia na psoch, kde sa sledovala systémová tolerancia dávky 6,25 mg nimodipínu/kg/deň. Dávka 2,5 mg/kg sa ukázala byť ešte neškodnou, zatiaľ čo dávka 6,25 mg/kg viedla k elektrokardiografickým zmenám zapríčineným poruchami cirkulácie v srdci. I napriek tomu neboli pozorované histologické zmeny tkaniva myokardu.

Štúdie na reprodukčnú toxicitu

Štúdie fertility na potkanoch

Fertilita samcov a samíc potkanov a následné generácie neboli ovplyvnené aplikáciou dávky 30 mg/kg/deň.

Embryotoxické štúdie

Aplikácia nimodipínu v dávke 10 mg/kg/deň gravidným samiciam potkanov počas embryogenézy nepotvrdila škodlivé účinky. Dávka 30 mg/kg/deň a viac inhibovala rast a znížila váhu plodu. 100 mg/kg/deň zvyšovalo počet úmrtí plodu v maternici. Teratogénny efekt nebol pozorovaný.

Teratogénne a embryotoxické účinky neboli pozorované ani u králikov po aplikácii 10 mg/kg/deň.

Perinatálny aj postnatálny vývoj potkanov

Výskum perinatálneho a postnatálneho vývoja bol vykonaný na potkanoch s aplikovanou dávkou nimodipínu 30 mg/kg/deň. V jednej štúdii viedla dávka 10 mg/kg/deň a viac k nárastu perinatálnej a postnatálnej mortality a spomaľovala fyzický vývoj. V následne vykonaných experimentoch neboli tieto objavy potvrdené.

Špeciálne štúdie na znášanlivosť

Štúdie na karcinogenitu

Bola vykonaná štúdia, v ktorej sa potkanom doživotne podával nimodipín v dávke 1800 ppm (približne 90 mg/kg/deň) primiešaný do potravy 2 roky. Táto štúdia nepotvrdila onkogénny potenciál

nimodipínu. Podobne v dlhodobej štúdii vykonanej na myšiach, ktoré dostávali 500 mg/kg/deň nimodipínu p.o. 21 mesiacov, nebol pozorovaný onkogénny potenciál nimodipínu.

Mutagénne štúdie

Nimodipín bol podrobený rozsiahlym testom na mutagenitu. V testoch, ktoré skúmali indukciu génových a chromozómových mutácií neboli pozorované mutagénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát kyseliny citrónovej
dihydrát trinátriumcitrátu
makrogol 400
etanol 96%
voda na injekciu.

6.2 Inkompatibility

Vzhľadom na to, že sa liečivo infúzneho roztoku Dilceren absorbuje na polyvinylchlorid (PVC), môžu sa používať iba infúzne pumpy s polyetylénovými (PE) hadičkami.

Liečivo Dilcerenu infúzneho roztoku je citlivé na svetlo, preto je potrebné sa vyhnúť jeho použitiu na priamom slnečnom svetle. Ak sa musí infúzia uskutočniť na priamom slnečnom svetle, je potrebné použiť čierne, hnedé, žlté alebo červené sklenené striekačky a spojovacie hadičky a infúzne hadičky a pumpa musia byť chránené vhodným krytom, ktorý neprepúšťa svetlo. Pri rozptýlenom dennom svetle alebo pri umelom osvetlení sa môže Dilceren infúzny roztok použiť bez zvláštnej ochrany až 10 hodín.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v suchu pri teplote 15 až 25 °C, chráňte pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Infúzna fľaša z hnedého skla I. hydrolytickej triedy, uzavretá gumovou zátkou s fóliou z fluórovaného polyméru a utesnená hliníkovou prírubou, infúzna PE hadička, etiketa, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia:

50 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, a. s.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0211/98-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28.4.1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18.9.2007

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

10/2025