

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DHX FILOFARM 1 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu doustnego zawiera 1 mg kodergokryny mezylanu (*Codergocrini mesilas*).

Produkt leczniczy zawiera 28,5 % v/v etanolu (285 mg w 1 ml produktu leczniczego), tzn. do 755 mg etanolu na maksymalną dawkę jednorazową – 2,65 mg mezylanu kodergokryny (2,65 ml produktu leczniczego).

Produkt leczniczy zawiera 6,5 % v/v glikolu propylenowego.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zaburzenia sprawności mózgu związane z wiekiem oraz niewydolnością krążenia mózgowego.

Produkt leczniczy jest przeznaczony dla pacjentów w wieku powyżej 18 lat.

4.2. Dawkowanie i sposób stosowania

Dorośli

Nie stosować na czczo.

Podczas stosowania produktu leczniczego DHX FILOFARM, nie należy pić soku z grejpfrutów (patrz punkt 4.5).

Po każdorazowym użyciu pipetę należy przepłukać wodą, w celu usunięcia pozostałości produktu leczniczego.

Zaburzenia sprawności mózgu związane z wiekiem oraz niewydolnością krążenia mózgowego

Podawać po 2 ml produktu 2 do 3 razy na dobę (4 mg do 6 mg kodergokryny mezylanu na dobę), a w przypadkach ciężkich 2,65 ml 3 razy na dobę (8 mg kodergokryny mezylanu na dobę).

Zaleca się stosowanie produktu leczniczego DHX FILOFARM przez okres od 3 do 4 miesięcy.

Dzieci

Nie stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na alkaloidy sporyszu lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego (patrz pkt 6.1).

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

Obniżone ciśnienie tętnicze.

Ciąża.
Okres karmienia piersią.
Ostre lub przewlekłe zaburzenia psychiczne.
Choroba alkoholowa.
Stwierdzenie wady zastawkowej serca, na podstawie echokardiografii wykonanej przed rozpoczęciem leczenia.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy DHX FILOFARM zawiera 28,5 % v/v etanolu (alkoholu) (285 mg w 1 ml produktu leczniczego), tzn. do 755 mg etanolu na maksymalną dawkę jednorazową – 2,65 mg mezylanu kodergokryny (2,65 ml produktu leczniczego).

Ilość etanolu zawarta w 2,65 ml produktu odpowiada 19 ml piwa (5% v/v) lub 8 ml wina (12% v/v).

Ilość etanolu zawarta w 1 g produktu odpowiada 7,2 ml piwa (5% v/v) lub 3 ml wina (12% v/v).

Alkohol zawarty w leku może zmieniać działanie innych leków.

Ostrożnie stosować u pacjentów:

- z zaburzeniami rytmu serca (bradykardia),
- z porfirią,
- u których występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty),
- u których stwierdzono wzmożone wydzielanie z błon śluzowych nosa i gardła,
- którzy odczuwają utrudnienia w oddychaniu przez nos.

Produkt leczniczy zawiera 28,5 % v/v etanolu (alkoholu) oraz 6,5 % v/v glikolu propylenowego.

Ze względu na zawartość etanolu oraz glikolu propylenowego produkt ten może powodować objawy jak po spożyciu alkoholu.

Nie odnotowano danych mogących powodować ograniczenie stosowania mezylanu kodergokryny u osób w podeszłym wieku. W tej grupie pacjentów może wystąpić większa reaktywność na działanie kodergokryny.

Produktu leczniczego DHX FILOFARM nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek szybkość eliminacji kodergokryny może być zmniejszona a stężenie w osoczu może się zwiększyć.

Produkt leczniczy DHX FILOFARM nie jest przeznaczony do terapii długotrwałej – powyżej 4 miesięcy (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących dihydroergokryptynę, szczególnie przez długi czas i w dużych dawkach, sporadycznie odnotowano wysięki w jamie opłucnowej i worku osierdziowym oraz zwłóknienie opłucnej i zaciskające zapalenie osierdza. Pacjentów z niewyjaśnionymi zaburzeniami opłucnej i płuc, należy dokładnie przebadać i rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego DHX FILOFARM.

W rzadkich przypadkach opisywano zwłóknienie pozaotrzewnowe, szczególnie podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami kodergokryny. Aby zagwarantować wykrycie zwłóknienia pozaotrzewnowego we wczesnym etapie, zaleca się obserwowanie pacjentów, ze względu na objawy zwłóknienia pozaotrzewnowego (np. bólu pleców, obrzęków kończyn dolnych, zaburzeń czynności nerek). W przypadku rozpoznania lub podejrzenia zmian zwłóknieniowych w przestrzeni pozaotrzewnowej, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego DHX FILOFARM.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Kodergokryna nasila działanie leków obniżających ciśnienie krwi.

Kodergokryna nasila działanie leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych.

Kodergokryna znacząco zmniejsza absorpcję i stężenie we krwi tyklopidyny.

Produktu leczniczego DHX FILOFARM nie należy stosować jednocześnie z lekami moczopędnymi, np. furosemidem.

Stosowanie oksyfedryny (agonisty receptorów α -adrenergicznych) jednocześnie z kodergokryną, może prowadzić do bradykardii, spadku ciśnienia krwi.

Działanie kodergokryny nasilają antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna i troleandomycyna), inhibitory proteazy (amprenawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir), sybutramina, telitromycyna, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, dopamina, nitraty (nitrogliceryna), werapamil, bromokryptyna, deksametazon, etynyloestradiol, nifedypina, omeprazol oraz sumatryptan i ryzatryptan.

Produktu leczniczego DHX FILOFARM nie należy stosować jednocześnie z dopaminą i dobutaminą, gdyż może to powodować obwodowe niedokrwienie i niedotlenienie prowadzące do martwicy dłoni i stóp.

Alkaloidy sporyszu nie wpływają na farmakokinetykę i farmakodynamikę cyklosporyny.

Delawirdyna stosowana z kodergokryną, może powodować zwiększenie jej stężenia w surowicy i ciężkie zatrucia objawiające się nudnościami, wymiotami, skurczami naczyń i niedotlenieniem.

Stosowanie kodergokryny w skojarzeniu z innymi alkaloidami sporyszu zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie produktów zawierających dihydroergokrystynę (składnik kodergokryny) z antybiotykami aminoglikozydowymi zwiększa ryzyko nefrotoksycznego działania aminoglikozydów.

Sok z grejpfrutów stosowany jednocześnie z kodergokryną nasila jej działanie, w wyniku hamowania cytochromu P450 3A4.

Podczas stosowania kodergokryny jednocześnie z heparyną mogą wystąpić skurcze naczyń.

Alkohol zawarty w produkcie leczniczym DHX FILOFARM może zmieniać działanie innych leków.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych na temat wpływu stosowania produktu leczniczego u kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Stosowanie produktu w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nie badano wpływu kodergokryny na rozwój płodu u ludzi.

Z danych literaturowych wynika, że kodergokryna przenika przez łożysko. Nie dowiedziono jednoznacznie, aby kodergokryna stosowana w dawkach terapeutycznych działała teratogenicznie. Przypuszcza się jednak, że substancja może działać embriotoksycznie. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Stosowanie produktu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Kodergokryna przenika do mleka ludzkiego i stwierdzono jej wpływ na organizm dzieci karmionych piersią przez kobiety, które ją przyjmowały. Lek ten może wywołać różnego rodzaju zaburzenia u

dzieci karmionych piersią, tj. biegunki, wymioty i skurcze. Duże dawki lub długotrwałe stosowanie kodergokryny mogą hamować laktację, ponieważ kodergokryna zmniejsza wydzielanie prolaktyny.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych dotyczących działania alkaloidów sporyszu ograniczającego zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na zawartość etanolu oraz glikolu propylenowego produkt leczniczy DHX FILOFARM może zaburzać sprawność psychofizyczną.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania ustalono jako: często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), (niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Parestezje
	Niezbyt często	Bóle i zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Skurcze i ból w obrębie układu pokarmowego, nudności, wymioty, biegunka, dolegliwości żołądkowo-jelitowe oraz utrata apetytu.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Obrzęk i zwiększenie wydzielania błony śluzowej nosa i gardła oraz utrudnione oddychanie przez nos. Po długotrwałym stosowaniu (16 miesięcy) kodergokryny może dojść do wysięku i pogrubienia opłucnej oraz śródmiąższowych zmian w płucach.
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Bradykardia zatokowa ze znacznym zwolnieniem czynności serca nawet do 40 uderzeń na minutę; ogólne osłabienie i apatia, niedociśnienie ortostatyczne, wady zastawkowe serca (niedomykalność) oraz związane z tym zaburzenia (zapalenie osierdzia i wysięk osierdziowy). Do wczesnych objawów tych zaburzeń mogą należeć trudności oddychaniu, duszność, ból w klatce piersiowej lub ból pleców, obrzęk nóg.
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Nieostre widzenie
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Zaburzenia snu, nadaktywność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Porfiria, wysypka skórna, zaczerwienienie skóry

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

Z doniesień literaturowych wynika, że po okresie 2 do 3 miesięcy ciągłego stosowania kodergokryny, u niektórych osób mogą wystąpić objawy świadczące o przedawkowaniu.

Objawy przedawkowaniu: spadek temperatury ciała, zmniejszona tolerancja na zimno i ogólne poczucie dyskomfortu.

Ostre objawy przedawkowania:

zwolnienie tętna, bradykardia, zaburzenia ukrwienia obwodowego, zanik tętna i niedotlenienie dłoni i stóp, niedociśnienie, splątanie, drżenie, duszność, omdlenia.

Ponadto po przedawkowaniu produktu leczniczego mogą wystąpić problemy ze wzrokiem, niepokój, podniecenie, skurcze i obniżenie ciśnienia tętniczego. Może wystąpić śpiączka lub porażenie układu oddechowego. W zależności od stanu układu naczyniowego, może wystąpić skurcz naczyniowy ze wzrostem ciśnienia krwi, a następnie uczucie zimna, parestezje i ból w kończynach.

W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe. W pierwszej kolejności, u osoby przytomnej, należy wywołać wymioty. Można zastosować płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki rozszerzające naczynia obwodowe – alkaloidy sporyszu.

Kod ATC C 04 AE 01

Produkt DHX FILOFARM zawiera substancję czynną kodergokrynę.

Kodergokryna jest mieszaniną trzech uwodornionych alkaloidów sporyszu:

- od 30% do 35 % dihydroergokorniny,
- od 30% do 35% dihydroergokrystyny,
- od 20% do 25 % alfa-dihydroergokryptyny,
- od 10% do 13 % beta-dihydroergokryptyny.

Kodergokryna działa rozszerzająco na większość naczyń mózgowych, poprawiając ukrwienie mózgowia i szybkość przepływu krwi przez mózgowie. Dihydroergokrystyna, jeden ze składników kodergokryny, posiada zarówno agonistyczną jak i antagonistyczną komponentę w działaniu na receptory dopaminergiczne i adrenergiczne, jest również niekompetycyjnym antagonistą receptorów serotoninowych. Dihydroergokrystyna hamuje procesy beztlenowej glikolizy, zwiększa przepływ krwi przez naczynia mózgowie i zużycie tlenu przez mózg oraz poziom zredukowanego glutationu. Kodergokryna polepsza ukrwienie w niewydolności krążenia mózgowego, przez co zapobiega powikłaniom i występowaniu objawów niedokrwienia. W wyniku hamowania receptorów alfa-adrenergicznych, kodergokryna może łagodzić podrażnienie splotu współczulnego okołotętniczego lub nawet ucisk samej tętnicy kręgowej, co w konsekwencji może prowadzić do ustąpienia zaburzeń ukrwienia.

Kodergokryna jest nioselektywnym antagonistą receptorów alfa-adrenergicznych, działa rozszerzająco na naczynia brzuszne i większość naczyń mózgowych oraz wykazuje słabe działanie rozkurczowe na obwodowe naczynia krwionośne, powoduje niewielkie obniżenie ciśnienia krwi i zwalnia częstość skurczów serca.

Kodergokryna zmniejsza stężenie kwasu wanilino-migdałowego (HVA), nie ma wpływu na stężenie kwasu hydroksyindolooctowego (5-HIAA). Kliniczne działanie kodergokryny może być zależne od jej dopaminergicznej aktywności, związanej z hamowaniem metabolizmu dopaminy.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Po podaniu doustnym alkaloidy z przewodu pokarmowego są wchłaniane szybko, ale niecałkowicie i osiągają maksymalne stężenie w osoczu w ciągu około 1 do 2 godzin po podaniu.

Biodostępność po podaniu doustnym wynosi średnio 8,8 % (5,3 do 12,4 %).

Kodergokryna jest metabolizowana głównie w czasie pierwszego przejścia przez wątrobę, co jest powodem stosunkowo małej biodostępności kodergokryny.

Dystrybucja

Kodergokryna w obrębie łożyska naczyniowego w 81% wiąże się z białkami osocza i tylko w około 19% występuje w postaci niezwiązanej. Pole powierzchni pod krzywą (AUC) po podaniu doustnym 4,5 mg produktu leczniczego wynosi 3594 pg/ml/godzinę.

Metabolizm

Kodergokryna podczas pierwszego przejścia przez wątrobę jest szybko metabolizowana. W wyniku tego do krążenia przedostaje się mniej niż 50% wchłoniętej kodergokryny.

Okres półtrwania

Badania sugerują, że farmakokinetyka kodergokryny odpowiada modelowi trzykompartimentowemu. Okres półtrwania w pierwszej fazie wynosi 2 do 4 godzin, a w drugiej fazie 12 do 20 godzin.

Eliminacja

Proces eliminacji jest dwufazowy, z krótkim okresem półtrwania fazy α , a dłuższym okresem półtrwania fazy β . Kodergokryna jest głównie wydalana z kałem (> 90%), ale jej małe ilości są również wydalone z moczem w postaci metabolitów i w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania składników kodergokryny we krwi wynosi około 2,6-5,1 godzin. Po upływie czasu równym trzem okresom półtrwania we krwi, wykryto 10% znakowanych składników kodergokryny, a po 24 godzinach nie wykryto żadnych jej składników.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych kodergokryny dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, mutagenności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję oraz tolerancji miejscowej, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego kodergokryny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych:

Etanol 96%

Glikol propylenowy

Glicerol 100%

Kwas metanosulfonowy

Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka szklana z brązowego szkła zamykana białą zakrętką z polietylenu z pierścieniem gwarancyjnym, zawierająca 50 ml roztworu doustnego i pipeta strzykawkowa z polietylenu i (lub) polistyrenu, z podziałką o zakresie od 0 do 1,65 ml - umieszczone w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM
ul. Pułaskiego 39
85-619 Bydgoszcz

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21296

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.2013r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO