

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ditamin 2,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg dihidroergotaminijevega mesilata, kar ustreza 2,15 mg dihidroergotamina.

Pomožne snovi: laktoza monohidrat. Ena tableta vsebuje 157,5 mg laktoze monohidrata, kar ustreza 149,63 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Tablete so okrogle, bikonveksne oblike in bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ditamin je namenjeno za:

- zdravljenje in preprečevanje migrene in žilnih glavobolov,
- zdravljenje ortostatske hipotenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Migrena in žilni glavoboli: Bolnik naj jemlje nekaj tednov po 2,5 mg (1 tableto) zdravila Ditamin 2-krat ali 3-krat na dan.

Ortostatska hipotenzija: Na začetku zdravljenja naj bolnik jemlje dva tedna po 2,5 mg (1 tableto) zdravila Ditamin zjutraj, preden vstane, zvečer pa po 5 mg (2 tableti). Vzdrževalni odmerek je 5 mg (2 tableti) zdravila Ditamin zvečer. Zdravilo naj bolnik jemlje nekaj tednov.

Največji peroralni odmerek je 10 mg (4 tablete) na dan.

Posebne populacije

Okvarjeno delovanje jeter

Bolnikom z zmanjšanim delovanjem jeter je treba odmerek prilagoditi. Bolnike z blago do zmerno okvaro delovanja jeter je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje

4.4). Dihidroergotamin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Podatkov o uporabi dihidroergotamina pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ni. Huda ledvična okvara pomeni kontraindikacijo za jemanje zdravila Ditamin (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Zdravilo Ditamin tablete ni primerno za zdravljenje otrok mlajših od 12 let.

Starejši bolniki

Podatkov o odmerjanju pri starejših bolnikih ni, zato je potrebna previdnost.

Način jemanja

Med zdravljenjem z zdravilom Ditamin se izogibajte pitju soka grenivke (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino dihidroergotamin, druge ergot alkaloide ali katero koli pomožno snov.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Stanja, ki lahko povzročijo vazospastične reakcije: koronarna srčna bolezen (zlasti nestabilna ali vazospastična angina), septična stanja, šok, obliterantna vaskularna bolezen; neustrezno nadzorovana hipertenzija.
- Temporalni arteritis.
- Hemiplegična ali bazilarna migrena.
- Huda okvara delovanja jeter.
- Huda okvara delovanja ledvic.
- Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP450 3A4, kot so makrolidni antibiotiki, zaviralci HIV-proteaze ali reverzne transkriptaze, azolni antimikotiki (glejte poglavje 4.5).
- Sočasno zdravljenje s periferno ali osrednje delujočimi vazokonstriktorji, vključno z ergot alkaloidi, sumatriptanom in drugimi agonisti receptorjev 5-HT₁ (glejte poglavje 4.5).
- Bolezni perifernega ožilja ali po operacijah na žilah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Ditamin lahko povzroči vazospazemske reakcije, tudi napad angine pectoris. Posebno previdno ga je treba dajati bolnikom, ki imajo v anamnezi dejavnike tveganja za razvoj koronarne bolezni, npr. hipertenzije, hiperholesterolemije (kajenje, debelost, sladkorna bolezen, dedna nagnjenost, ženske v menopavzi, moški, starejši od 40 let). Takim bolnikom se sme dati zdravilo Ditamin le po predhodni preiskavi srca in ožilja ter izključitvi koronarne bolezni oziroma ishemične bolezni srca ali drugih kardiovaskularnih bolezni. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Ditamin dlje časa in ki imajo naštetje dejavnike tveganja za

koronarno bolezen, so priporočljivi občasni pregledi delovanja srca in ožilja. Previdnost pri uporabi je nujna pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za razvoj cerebrovaskularnih epizod.

Ergotizem

Zdravilo Ditamin ni namenjeno za dolgotrajno uporabo. Pri dolgotrajni uporabi velikih odmerkov zdravila se lahko zaradi čezmerne dolgotrajne periferne vazokonstrikcije pojavijo znaki kronične zastrupitve, imenovane ergotizem. Značilni znaki so omtvelost in parestezija v rokah ter nogah, bolečine v mišicah in konvulzije, hladni, blede oziroma cianozni prsti. Pojavijo se lahko lokalizirana oteklina in srbečica pa tudi mioza. Če se pojavijo znaki ergotizma, je treba zdravljenje z zdravilom Ditamin takoj ustaviti, saj lahko tako stanje povzroči gangreno in smrt. Prizadete ude je treba ohranjati tople; po potrebi damo bolniku vazodilatator (npr. natrijev nitroprusid, tolazolin, fentolamin). Bolnika je treba opozoriti, da nemudoma obvesti zdravnika, če opazi neželene učinke, ki bi lahko kazali na ergotizem (glejte poglavje 4.9).

Kadilci

Previdnost je potrebna pri kadilcih, ker lahko nikotin pri nekaterih bolnikih povzroči vazokonstrikcijo (glejte poglavje 4.5).

Okvara delovanja ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je potrebna previdnost.

Okvara delovanja jeter

Bolnike z blago do zmerno okvaro delovanja jeter, zlasti tiste s holestazo, je treba ustrezno spremljati.

Fibrotična obolenja

Bolnike, ki imajo v anamnezi z zdravili povzročena fibrotična obolenja, na primer retroperitonealno ali plevralno fibrozo, je treba skrbno nadzorovati.

Odvisnost od zdravila

Dolgotrajni uporabi dihidroergotamina se je treba izogibati, saj lahko povzroči odvisnost od zdravila.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Ditamin

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pričakovane interakcije, zaradi katerih je zdravilo kontraindicirano

Močni zaviralci CYP3A4

Sočasni uporabi zaviralcev citokroma P450 3A4 (CYP3A4), kot so makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin, troleandomicin, klaritromicin), zaviralci HIV-proteaze ali reverzne transkriptaze (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdin), azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), in dihidroergotamina se je treba izogibati (glejte poglavje 4.3), saj lahko poveča izpostavljenost

dihidroergotaminu in povzroči zastrupitev, imenovano ergotizem (vazospazem in ishemija okončin in drugih tkiv).

Vazokonstriktorji

Sočasni uporabi učinkovin, ki povzročajo vazokonstrikcijo, vključno z ergot alkaloidi, sumatriptanom in drugimi agonisti receptorjev 5-HT₁, nikotinom (npr. pri strastnem kajenju) in simpatikomimetikov se je treba izogibati, saj lahko pride do zvečanega vazokonstriktorskega učinka (glejte poglavje 4.3). Zamenjava zdravila Ditamin, s katerim od triptanov (in obratno) je dovoljena čez najmanj 24 ur po ustavitvi zdravljenja z enim oziroma drugim zdravilom.

Opažene interakcije, ki jih je treba upoštevati

Beta blokatorji

Čeprav bolniki kombinacijo beta-adrenergičnih zaviralcev (npr. propranolol) in dihidroergotamina običajno dobro prenašajo, je pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka potrebna previdnost.

Zaviralci ponovnega privzema serotonina

Sočasna uporaba dihidroergotamina z zaviralci ponovnega prevzema serotonina (npr. amitriptilinom), vključno s selektivnimi zaviralci (npr. sertralinom), lahko povzroči pojav serotoninskega sindroma, zato je pri tej kombinaciji potrebna previdnost. Znaki so: zmedenost, mentalne spremembe, diaforeza, tremor, mioklonus, drgetanje, hiperrefleksija in hipertenzija. Sočasni uporabi SSRI in zdravila Ditamin se je treba zato izogibati. Če se pojavi serotoninski sindrom, je potrebna nujna zdravniška pomoč (zagotoviti je treba delovanje pljuč, srca in ožilja ter spremljati delovanje ledvic in jeter).

Gliceriltrinitrat (nitroglicerina)

Ob sočasni uporabi dihidroergotamina z gliceriltrinitratom lahko zaradi zmanjšane učinka prvega prehoda pride do pomembno zvečane izpostavljenosti dihidroergotaminu.

Pričakovane interakcije, ki jih je treba upoštevati

Zmerni do šibki zaviralci CYP3A4

Zmerni do šibki zaviralci CYP3A4, kot so cimetidin, klotrimazol, flukonazol, sok grenivke, kvinupristin/dalfopristin in zileuton, tudi lahko povečajo izpostavljenost dihidroergotaminu, zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost.

Induktorji CYP3A

Zdravila (npr. nevirapin, rifampicin), ki inducirajo CYP3A4, lahko zmanjšajo farmakološke učinke dihidroergotamina.

Odsotnost interakcij

Farmakokinetične interakcije z drugimi izoencimi citokroma P450 niso znane.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ko je pri ženski, ki jemlje dihidroergotamin, nosečnost potrjena, je treba z zdravljenjem takoj prenehati. Ženske, ki načrtujejo nosečnost, ne smejo jemati dihidroergotamina (glejte tudi naslednji odstavek poglavja o nosečnosti ter poglavji 4.3 in 5.3).

Nosečnost

Dihidroergotamin deluje oksitoksično in vazokonstriktivno na posteljico in popkovnico, zato je njegova uporaba med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Dihidroergotamin se verjetno izloča v materino mleko. Uporaba dihidroergotamina je med dojenjem zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Podatki o študijah pri človeku niso na voljo. Za študije na živalih glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ditamin lahko povzroči vrtoglavico, zmedenost in zaspanost, zato lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

4.8 Neželeni učinki

Na podlagi spontanih poročil o primerih in primerov, opisanih v literaturi, pridobljenih v obdobju po prihodu zdravila na trg, so poročali o naslednjih neželenih učinkih dihidroergotamina. Ker so o teh učinkih prostovoljno poročali bolniki iz populacij neopredeljive velikosti, njihove pogostnosti ni mogoče zanesljivo oceniti, zato je opredeljena kot neznana. Neželeni učinki zdravila so razvrščeni po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki (pogostnost neznana)

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivost, edem obraza, urtikarija, dispneja, kožni izpuščaj

Bolezni živčevja

Parestezija*, odrevenelost prstov rok in nog*, mravljinčenje v stopalih/ dlaneh*, omotica, glavobol*

Srčne bolezni

Miokardni infarkt*, miokardna ishemija*, fibroza endokarda***

Žilne bolezni

Hipertenzija, ergotizem, vazospazmi**, periferna ishemija, gangrena

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Plevralna fibroza***

Bolezni prebavil

Navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, retroperitonealna fibroza***

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Mišični spazmi

*Po parenteralni uporabi so poročali o paresteziji (npr. občutek odrevenelosti, mravljinčenja) prstov na rokah in nogah, miokardni ishemiji in nekaj primerih miokardnega infarkta. Pri peroralni uporabi so taki učinki izjemno redki. Po intravenski uporabi so pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli za zdravljenje glavobolov/migrene, poročali o glavobolu, ki se je pojavil predvsem na začetku zdravljenja.

**Vazospazmi: Če se pojavijo znaki vazospazmov, je treba zdravljenje z dihidroergotaminom ustaviti in uvesti zdravljenje s perifernim vazodilatatorjem (glejte poglavje 4.9).

***Pri manjšem številu bolnikov, ki so jemali peroralni dihidroergotamin neprekinjeno več let, so opazili pojav fibroznih sprememb, predvsem na plevri in retroperitoneju. Obstajajo posamezna poročila fibrotičnih sprememb srčnih zaklopk.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Navzea, bruhanje, glavobol, tahikardija, vrtoglavica, periferni znaki in simptomi vazospazma (npr. omrtvelost, mravljinčenje, periferna ishemija, gangrena in bolečina v okončinah) in koma.

Zdravljenje

Če je bilo zdravilo uporabljeno peroralno, je priporočena uporaba aktivnega oglja. Če je prišlo do zaužitja pred kratkim, pride v poštev izpiranje želodca. Sicer se izvaja simptomatsko zdravljenje s skrbnim nadzorom kardiovaskularnega sistema.

Če pride do hudih vazospastičnih reakcij, je priporočena intravenska aplikacija perifernih vazodilatatorjev, na primer nitroprusida, fentolamina ali dihidralazina, lokalno gretje prizadetega predela in nega za preprečevanje poškodbe tkiva. V primeru konstrikcije koronarnih žil je treba uvesti primerno zdravljenje, na primer z nitroglicerinom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti migreni, ergot alkaloidi

Oznaka ATC: N02CA01

Mehanizem delovanja

Dihidroergotamin je polsintetični ergot alkaloid s kompleksnim mehanizmom delovanja. Ima veliko afiniteto za vezavo na različne podtipe adrenergičnih receptorjev α ter dopaminske in serotoninske receptorje. V terapevtskih odmerkih povzroča periferno in osrednjo vazokonstrikcijo. V primeru hipertenzije, ko je osnovni žilni tonus zvišan, povzroči vazodilatacijo. Terapevtska učinkovitost dihidroergotamina je verjetno povezana z agonističnim učinkovanjem na podtip serotoninskih receptorjev 5-HT_{1D}. Aktivacija receptorjev 5-HT_{1D}, ki so na intrakranialnih krvnih žilah (skupaj z arteriovenskimi anastomozami), povzroči vazokonstrikcijo in s tem zmanjša amplitudo pulzacij. To ublaži migrenski glavobol. Novejše ugotovitve kažejo, da dihidroergotamin verjetno učinkuje tudi z zaviranjem nevrogenega vnetja. Zaradi aktivacije presinaptičnih receptorjev 5-HT_{1D} na živčnih končičih trigemina se namreč zmanjša sproščanje provnetnih neuropeptidov.

Učinek dihidroergotamina na arterijski krvni tlak je nepredvidljiv, vendar v odmerkih, ki se uporabljajo pri zdravljenju glavobola, večinoma minimalen. Periferna vazokonstrikcija po uporabi dihidroergotamina je veliko izrazitejša pri kapacitativnih (vene in venule) kot rezistentnih (arterije in arteriole) žilah. S tem se zveča venski priliv krvi, posledica tega pa je ugoden učinek pri ortostatski hipotenziji.

Dihidroergotamin običajno povzroča bradikardijo zaradi zvečane aktivnosti vagusa in zmanjšanja centralnega simpatičnega tonusa. Zaradi stimulacije kemoreceptorjev povzroča tudi navzeo in bruhanje. V primerjavi z ergotaminom je antagonistično delovanje dihidroergotamina na adrenergične receptorje močnejše, vazokonstriksijske lastnosti so manj izrazite, emetični učinek pa šibkejši.

Dihidroergotamin deluje tudi uterotonično, vendar manj izrazito kot ergotamin. Njegova uporaba med nosečnostjo je zato kontraindicirana.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se absorbira okrog 30 % dihidroergotamina. Absorpcija je hitra (razpolovni čas 10 do 20 min), najvišje plazemske koncentracije so dosežene po 1 uri. Učinek prvega prehoda skozi jetra je zelo izrazit (97 %). Biološka uporabnost nespremenjene učinkovine je okrog 1 %. 8-hidroksi-dihidroergotamin je glavni presnovek dihidroergotamina in ima pri človeku enak učinek kot izvorna učinkovina ter predstavlja 5 do 7 % zaužitega odmerka. Celokupna biološka uporabnost (izvorna učinkovina in aktivni presnovki) je zato 6 do 8 %.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže 93 % dihidroergotamina. Navidezni volumen porazdelitve je okrog 15-30 l/kg. Celokupni očistek je okrog 1,5 l/minuto, kar odraža predvsem jetrni očistek. Izločanje iz plazme je dvofazno, alfa faza traja 1,5 ur in beta faza 15 ur.

Biotransformacija/presnova

Tako kot drugi ergotalkaloidi je tudi dihidroergotamin substrat za encimski sistem CYP3A4. Glavni aktivni presnovek dihidroergotamina je 8-hidroksi-dihidroergotamin.

Izločanje

Dihidroergotamin se izloča predvsem preko žolča v blato. Z urinom se po intravenski uporabi izloči do približno 10 % izvorne učinkovine in presnovkov, po peroralni uporabi pa 1-3 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije na podganah, kuncih in opicah, v katerih so uporabili dihidroergotamin peroralno, niso pokazale neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

Dihidroergotamin pri peroralnih odmerkih do 30 mg/kg na dan ni deloval teratogeno na breje podgane in kunce, prav tako pri podganah in kuncih ni vplival na perinatalni ali postnatalni razvoj potomcev. Peroralna uporaba odmerkov 5 mg/kg na dan, ki so jih dajali brejim opicam, ni bila teratogena. Škodljiv vpliv na razvoj zarodka (zmanjšanje telesne mase zarodka in/ali zapozneno osifikacijo skeleta) pa so pri testnih živalih opazili po intravenski in intranazalni uporabi. To opažanje so pripisali slabši prekrvitvi maternice in posteljice zaradi dolgotrajne vazokonstrikcije materničnih žil in/ali zvečanega tonusa materničnega mišičja, ki ju je inducirala dihidroergotamin.

Mutagenost

Testi za ugotavljanje mutagenosti v pogojih *in vitro* so dali protislovne rezultate. Pri modelih v pogojih *in vivo* niso opazili dokazov mutagenega delovanja, zato se predpostavlja, da dihidroergotamin nima mutagenega potenciala.

Kancerogenost

Študije kancerogenosti pri podganah (intranazalno so prejemale odmerke 0,08, 0,24 ali 0,8 mg na dan) in miših (subkutano so prejemale odmerke 0,5, 1,5 ali 5 mg/kg na dan) so privedle do zaključka, da dihidroergotamin ne deluje kancerogeno.

Povečana pojavnost fibrosarkomov na mestu injiciranja, do katere je prišlo v študiji na miših (pri odmerkih 5 mg/kg na dan) naj bi bila povezana z načinom uporabe zdravila (subkutano), vendar naj to ne bi imelo pomembne povezave z občasno uporabo pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Butilhidroksianizol (E320),
brezvodna citronska kislina (E330),
laktoza monohidrat,
koruzni škrob,
krospovidon,
povidon,
smukec (E553b),
stearinska kislina,
magnezijev stearat (E572).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Škatla z 20 tabletami v pretisnem omotu (Alu/PVC-folija) (2 x 10).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeni zdravilo ali neuporabljen material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2630/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

6. 12. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 6. 2012