

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nimotop S 30 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadržava 30 mg nimodipina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Okrugle, konveksne, žute tablete promjera 10 mm sa oznakom SK na jednoj i Bayerovim križićem na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција neuroloških deficita ishemijske naravi uzrokovanih cerebralnim vazospazmom nakon subarahnoidalnog krvarenja uzrokovanog puknućem aneurizme. Uporaba Nimotop S filmom obloženih tableta indicirana je nakon primjene Nimotop S otopine za infuziju.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ako nije drugačije propisano, preporučene su sljedeće doze:

Preporučeno je primijeniti Nimotop S otopinu za infuziju kroz 5-14 dana, a u nastavku Nimotop S filmom obložene tablete u dozi od 6x60 mg dnevno (po dvije tablete svaka 4 sata) kroz otprilike 7 dana.

U bolesnika koji su razvili nuspojave treba smanjiti dozu koliko je potrebno ili prekinuti liječenje.

Prilagodba doze može biti potrebna kod istodobne primjene s inhibitorima CYP 3A4 ili induktorima CYP 3A4 (vidjeti dio 4.5).

Trajanje liječenja

Preporučeno trajanje primjene Nimotop S filmom obloženih tableta je otprilike 7 dana po završetku liječenja Nimotop S otopinom za infuziju u trajanju 5-14 dana.

Oštećenje funkcije jetre

Teško oštećenje funkcije jetre, pogotovo ciroza jetre, može dovesti do povišene bioraspoloživosti nimodipina zbog smanjenog učinka prvog prolaska kroz jetru i smanjenog metaboličkog klirensa. Učinci i nuspojave, npr. sniženje krvnog tlaka, u ovoj skupini bolesnika mogu biti naglašeniji.

U takvim slučajevima, mora se smanjiti doza ili, ako je potrebno, razmotriti prekid liječenja

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost nimodipina u bolesnika u dobi do 18 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

Općenito, tablete se moraju progutati cijele s malo tekućine, neovisno o vremenu obroka. Treba izbjegavati sok od grejpa (vidjeti dio 4.5.)

Razmak između dvije doze ne smije biti kraći od 4 sata.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na nimodipin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Nimodipin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s rifampicinom jer kod istodobne primjene djelotvornost nimodipina može biti značajno smanjena (vidjeti dio 4.5).

Nimodipin se oralno ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima za liječenje epilepsije fenobarbitalom, fenitoinom ili karbamazepinom jer u tom slučaju djelotvornost nimodipina može biti značajno smanjena (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Iako nije dokazano da je liječenje nimodipinom povezano s povećanjem intrakranijalnog tlaka, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika u takvim slučajevima ili kada je povećana količina tekućine u tkivu mozga (generalizirani edem mozga).

Potreban je oprez u bolesnika s hipotenzijom (s vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka ispod 100 mm Hg).

U bolesnika koji imaju nestabilnu anginu pectoris, kao i u onih koji su unutar 4 tjedna imali akutni infarkt miokarda, potrebno je prije primjene Nimotop S otopine za infuziju razmotriti potencijalni rizik primjene (npr. smanjenje perfuzije koronarne arterije i ishemija miokarda) u odnosu na korist (npr. poboljšanje perfuzije mozga).

Nimodipin se metabolizira putem sustava citokroma P450 3A4. Stoga, lijekovi koji inhibiraju ili induciraju ovaj enzimski sustav mogu promijeniti prvi prolaz ili klirens nimodipina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Lijekovi koji su poznati inhibitori sustava citokroma P450 3A4, te koji stoga mogu dovesti do povećanja koncentracije nimodipina u plazmi, su npr. (vidjeti dio 4.5):

- makrolidni antibiotici (npr. eritromicin),
- inhibitori proteaze HIV-virusa (npr. ritonavir),
- azolni antimikotici (npr. ketokonazol),
- antidepresivi nefazodon i fluoksetin,
- kvinupristin/ dalfopristin
- cimetidin
- valproična kiselina

Nakon istodobne primjene nimodipina s ovim lijekovima, treba nadzirati krvni tlak, te ako se smatra da je potrebno, smanjiti dozu nimodipina.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na nimodipin:

Nimodipin se metabolizira putem sustava citokroma P450 3A4 smještenog u sluznici crijeva i jetri. Lijekovi koji su poznati inhibitori ili induktori ovog enzimskog sustava mogu promijeniti prvi prolaz ili klirens nimodipina (vidjeti dio 4.2).

Opseg i trajanje interakcija treba uzeti u obzir kod primjene nimodipina zajedno sa sljedećim lijekovima:

Rifampicin

Iz iskustva s drugim antagonistima kalcija očekuje se da rifampicin ubrzava metabolizam nimodipina zbog indukcije enzima. Stoga, djelotvornost nimodipina može biti značajno smanjena kod istodobne primjene s rifampicinom, te je njihova istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi za liječenje epilepsije koji induciraju sustav citokroma P450 3A4, kao što su fenobarbital, fenitoin ili karbamazepin

Prethodna kronična primjena antiepileptika fenobarbitala, fenitoina ili karbamazepina izrazito smanjuje bioraspoloživost oralno primijenjenog nimodipina. Stoga je istodobna primjena oralnog nimodipina i ovih antiepileptičkih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Nakon istodobne primjene nimodipina s inhibitorima sustava citokroma P450 3A4 mora se nadzirati krvni tlak, te ako je potrebno, prilagoditi dozu nimodipina (vidjeti dio 4.2).

Makrolidni antibiotici (npr. eritromicin)

Nisu provedena ispitivanja interakcije između nimodipina i makrolidnih antibiotika. Neki makrolidni antibiotici su poznati inhibitori sustava citokroma P450 3A4, te se mogućnost za interakciju u ovom trenutku ne može isključiti. Stoga se makrolidni antibiotici ne smiju primjenjivati u kombinaciji s nimodipinom (vidjeti dio 4.4.).

Azitromicin, iako je strukturno srodan makrolidima, ne uzrokuje inhibiciju CYP 3A4.

Inhibitori proteaze HIV-virusa (npr. ritonavir)

Nisu provedena službena ispitivanja moguće interakcije između nimodipina i inhibitora proteaze HIV-virusa. Za lijekove iz ove grupe postoje izvješća da su snažni inhibitori sustava citokrom P450 3A4. Stoga se mogućnost snažnog i klinički značajnog povećanja plazmatske koncentracije nimodipina nakon istodobne primjene s ovim inhibitorima proteaze ne može isključiti (vidjeti dio 4.4).

Azolni antimikotici (npr. ketokonazol)

Službena ispitivanja moguće interakcije između nimodipina i ketokonazola nisu provedena. Poznato je da azolni antimikotici inhibiraju sustav citokrom P450 3A4, te postoje izvješća o različitim interakcijama za druge dihidropiridinske antagoniste kalcija. Stoga se, kad se primjenjuju zajedno s oralnim nimodipinom, ne može isključiti posljedično povišenje sistemske biološke raspoloživosti nimodipina zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza (vidjeti dio 4.4).

Nefazodon

Službena ispitivanja o mogućoj interakciji između nimodipina i nefazodona nisu provedena. Postoje izvješća da je ovaj antidepresiv snažan inhibitor citokroma P450 3A4. Stoga se mogućnost povećanja koncentracije nimodipina u plazmi nakon istodobne primjene s nefazodonom ne može isključiti (vidjeti dio 4.4).

Fluoksetin

Konkomitantna primjena nimodipina u stanju dinamičke ravnoteže s antidepresivom fluoksetinom dovodi do oko 50% više koncentracije nimodipina u plazmi. Izloženost fluoksetinu je značajno smanjena, dok nije bilo utjecaja na njegov aktivni metabolit norfluoksetin (vidjeti dio 4.4).

Kvinupristin / dalfopristin

Na temelju iskustva s antagonistom kalcija nifedipinom, istodobna primjena kvinupristina/dalfopristina može dovesti do povećane koncentracije nimodipina u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Cimetidin

Istodobna primjena H₂ antagonista cimetidina može dovesti do povišene koncentracije nimodipina u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Valproična kiselina

Istodobna primjena antiepileptika valproične kiseline može dovesti do povišene koncentracije nimodipina u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Druge interakcije s lijekovima:

Nortriptilin

Konkomitantna primjena nimodipina u stanju dinamičke ravnoteže i nortriptilina dovodi do laganog smanjenja izloženosti nimodipinu bez utjecaja na koncentraciju nortriptilina u plazmi.

Učinci nimodipina na druge lijekove:

Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka

Pri istodobnoj primjeni, nimodipin može povećati učinak lijekova za snižavanje krvnog tlaka kao što su:

- diuretici,
- blokatori beta receptora,
- ACE-inhibitori,
- antagonisti A₁-receptora,
- drugi antagonisti kalcija,
- blokatori alfa adrenergičnih receptora,
- PDE5 inhibitori,
- alfa-metildopa.

Ipak, ukoliko je ova kombinacija neophodna, potrebno je osobito pažljivo nadziranje bolesnika.

Zidovudin

U ispitivanju na majmunima istodobna intravenska primjena lijeka za liječenje HIV-a zidovudina i nimodipina, intravenski u bolusu, dovela je do značajno većeg AUC-a zidovudina, dok su volumen distribucije i klirens bili značajno smanjeni.

Interakcije s hranom:

Sok od grejpa

Sok od grejpa inhibira sustav citokroma P450 3A4. Stoga, primjena dihidropiridinskih antagonista kalcija zajedno sa sokom od grejpa dovodi do povišenja koncentracije nimodipina u plazmi i produljenog djelovanja nimodipina zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza ili smanjenog klirensa.

Posljedično može doći do povećanog učinka na sniženje krvnog tlaka. Taj učinak može trajati najmanje 4 dana nakon uzimanja soka od grejpa.

Uzimanje grejpa ili soka od grejpa zbog toga se mora izbjegavati kad se koristi nimodipin (vidjeti dio 4.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja na trudnicama. Prije primjene nimodipina u trudnoći, moraju se dobro ocijeniti korist i mogući rizici sukladno težini kliničke slike.

Dojenje

Dokazano je da se nimodipin i njegovi metaboliti pojavljuju u ljudskom mlijeku u istim koncentracijama kao u plazmi majke. Stoga se dojenje ne preporučuje za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

Plodnost

U pojedinačnim slučajevima *in vitro* oplodnje antagonisti kalcija povezani su s reverzibilnim biokemijskim promjenama u glavi spermatozoida koje mogu dovesti do smanjene aktivnosti spermija. Značaj ovog otkrića pri kratkotrajnoj primjeni nije poznat.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U načelu, moguća pojava omaglice može negativno utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave, zabilježene u kliničkim ispitivanjima s nimodipinom u liječenju subarahnoidalnog krvarenja nastalog zbog puknuća aneurizme (aSAH; od engl. *aneurismal subarachnoid haemorrhage*), razvrstane su prema CIOMS III kategorijama učestalosti (placebo-kontrolirana ispitivanja: nimodipin N=703; placebo N=692; nekontrolirana ispitivanja: nimodipin N= 2496; status: 31.08.2005.), te navedene u nastavku:

Nuspojave prijavljene uz nimodipin navedene su niže u tablici. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalosti su definirane kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Organski sustav (MedDRA)	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija		
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijska reakcija Osip		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja		
Srčani poremećaji	Tahikardija	Bradikardija	
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija Vazodilatacija		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Ileus	
Poremećaji jetre i žuči		Prolazno povišenje jetrenih enzima	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Hipoksija

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Simptomi akutnog predoziranja koji se mogu očekivati jesu izrazito sniženje krvnog tlaka, tahikardija ili bradikardija, probavne tegobe i mučnina.

Liječenje predoziranja

Kod akutnog predoziranja liječenje lijekom Nimotop S 30 mg filmom obložene tablete se mora odmah prekinuti.

Hitna medicinska pomoć ovisi o simptomima. Kao hitna terapijska mjera preporučuje se ispiranje želuca i primjena aktivnog ugljena. Ako se krvni tlak jako snizi, intravenski se može primijeniti dopamin ili noradrenalin. Specifični protuotrov nije poznat i zato je daljnje liječenje simptomatsko, ovisno o kliničkoj slici.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori kalcijevih kanala; Selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom
ATK oznaka: C08 CA06

Nimodipin je blokator kalcijevih kanala koji spada u 1,4-dihidropiridinsku skupinu. Kontrakcija stanica glatkih mišića ovisi o kalcijevim ionima koji ulaze u te stanice tijekom depolarizacije kao sporo ionsko transmembransko strujanje. Nimodipin koči prijenos kalcijevih iona u te stanice, a tako inhibira kontrakciju glatkih mišića krvnih žila. U ispitivanjima na životinjama

nimodipin je bolje djelovao na moždane arterije nego na druge arterije u tijelu. Vjerojatni uzrok je njegova izražena lipofilnost, zbog koje lako prodire kroz krvno-moždanu barijeru: u likvoru bolesnika, kod kojih je nimodipinom liječeno subarahnoidno krvarenje, koncentracije nimodipina iznosile su i do 12,5 ng/ml.

Nimodipin poglavito djeluje anti-vazokonstriktorski i anti-ishemijski na moždane krvne žile. Vazokonstrikcija izazvana *in vitro* različitim vazoaktivnim spojevima (npr. serotoninom, prostaglandinima i histaminom) ili krvlju ili razgradnim produktima krvi, može se spriječiti ili eliminirati nimodipinom.

Ispitivanja na bolesnicima s akutnim poremećajem moždanog protoka krvi pokazala su da nimodipin širi moždane krvne žile i poboljšava moždani protok krvi. Povećanje protoka u pravilu je veće u prethodno oštećenim i smanjeno opskrbljenim područjima mozga nego u zdravim.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nimodipin se nakon oralne primjene gotovo potpuno apsorbira. Nepromijenjena djelatna tvar i njezini rani metaboliti prvoga prolaska kroz jetru u plazmi se mogu detektirati već 10 do 15 minuta nakon primjene tablete. Tijekom liječenja s više tableta na dan (30 mg tri puta dnevno) vršne koncentracije (C_{max}) u plazmi kod starijih bolesnika postižu se nakon 0,6 do 1,6 sati (t_{max}) i iznose 7,3 do 43,2 ng/ml. Kod mladih su osoba nakon pojedinačne doze od 30 mg i 60 mg prosječne najviše koncentracije u plazmi 16 ± 8 ng/ml, odnosno 31 ± 12 ng/ml. Najviša koncentracija u plazmi i površina ispod krivulje koncentracija – vrijeme povisuju se proporcionalno u odnosu na dozu – sve do najviše doze na testu (90 mg).

Pri primjeni kontinuiranih infuzija brzine 0,03 mg/kg/h postiže se prosječna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od 17,6 do 26,6 ng/ml. Nakon intravenske primjene bolusnih injekcija koncentracije nimodipina u plazmi snižavaju se dvofazno s poluvremenima eliminacije od 5 do 10 minuta i oko 60 minuta. Izračunato je da je volumen raspodjele (V_{ss} , model s 2 odjeljaka) kod intravenske primjene od 0,9 do 1,6 l/kg tjelesne težine. Ukupni je (sistemska) klirens od 0,6 do 1,9 l/h/kg.

Distribucija

Za bjelančevine u plazmi veže se od 97 do 99 % nimodipina. U ispitivanjima na životinjama radioaktivni [^{14}C] nimodipin prolazio je kroz placentnu membranu. Vjerojatno je slična raspodjela u ljudi, ali na tom području još uvijek nema dovoljno eksperimentalnih podataka. Dokazano je da se nimodipin i/ili njegovi metaboliti pojavljuju u mlijeku štakora, u koncentracijama mnogo višima nego u plazmi majke. Koncentracije lijeka u ljudskom mlijeku bile su jednako visoke kao odgovarajuće koncentracije u plazmi majke.

Nakon oralne i intravenske primjene u likvoru je oko 0,5% izmjerene koncentracije nimodipina u plazmi. One približno odgovaraju slobodnoj koncentraciji u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija Nimodipin se metabolički uklanja putem citokroma P450 3A4, uglavnom dehidrogenacijom dihidropiridinskoga prstena i oksidacijskim cijepanjem estera. Sljedeći važni stupnjevi metabolizma su hidroksilacija 2- i 6-metilnih skupina i glukuronidacija kao konjugacijska reakcija. Tri osnovna metabolita koji se javljaju u plazmi nisu rezidualno aktivni ili je taj učinak terapijski nevažan.

Djelovanje na jetrene enzime bilo induciranje ili inhibicija nije poznato. U čovjeka se oko 50 % metabolita izluči putem bubrega, a 30 % putem žuči. Kinetika izlučivanja je linearna. Poluvrijeme izlučivanja nimodipina je između 1,1 i 1,7 sati. Konačno poluvrijeme izlučivanja je od 5 do 10 sati i za određivanje razmaka između doza nije važno.

Bioraspoloživost

Apsolutna bioraspoloživost od 5 do 15 %, što je posljedica opsežnog prvog prolaska kroz jetru (oko 85 do 95 %).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti nakon jedne i ponovljenih doza, ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti i muškog i ženskog fertiliteta. U gravidnih štakora, doze od 30 mg/kg/dan i više inhibirale su fetalni rast i izazvali smanjenu fetalnu težinu. Pri dozi od 100 mg/kg/dan došlo je do smrti embrija. Ne postoje dokazi o teratogenosti. Kod zečeva, nije došlo do pojave embrijske toksičnosti i teratogenosti kod doza od 10 mg/kg/ dan. U jednom peri-postnatalnom ispitivanju na štakorima, uočena je pojava smrtnosti i odgođenog fizičkog razvoja kod doza od 10 mg/kg/dan. Ovi nalazi nisu potvrđeni u daljnjim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Povidon
celuloza, mikrokristalična
krospovidon
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
makrogol 4000
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nema ih.

6.3. Rok valjanosti

Pakiranje lijeka koje sadrži PP/Al blister: 60 mjeseci
Pakiranje lijeka koje sadrži PVC/PVDC/Al blister: 48 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

100 filmom obloženih tableta (10 x 10) u blisteru (PP/Al ili PVC/PVDC/Al), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-637102533

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.10.2004.

Datum posljednje obnove: 28.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.10.2024.