

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nimotop S 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje nimodipinum 30 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis potahované tablety:

žluté potahované tablety s vyraženým SK na jedné straně a s logem firmy Bayer na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence a léčba ischemických poruch centrálního nervového systému, vznikajících v důsledku cerebrálního vazospazmu po subarachnoidálním krvácení aneurysmatického původu. Nimotop S tablety je indikován následně po léčbě nimodipinem ve formě infuzí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučený postup je nejprve podávat nimodipin ve formě infuzního roztoku po dobu 5-14 dní a poté podávat potahované tablety přípravku Nimotop S po dobu sedmi dní.

Způsob podání

Tablety se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se menším množstvím tekutiny. Je možné je užívat nezávisle na jídle. Nesmí být konzumován grapefruitová šťáva (viz bod 4.5).

Časový interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 4 hodiny.

Dávkování

Doporučený postup je nejprve podávat nimodipin ve formě infuzního roztoku, po dobu 5-14 dní a poté podávat 6krát denně 2 potahované tablety přípravku Nimotop S (6 x 60 mg) po dobu sedmi dní. U pacientů, u kterých se projeví nežádoucí účinky, by dávka měla být podle potřeby snížena nebo, je-li třeba, léčba přerušena.

Po současném podání s CYP 3 A4 inhibitory nebo CYP 3 A4 induktory může být nezbytné dávku upravit (viz bod 4.5).

Profylaktické použití:

Po ukončení infuzní léčby je doporučováno pokračovat s perorální léčbou podáváním 60 mg 6krát denně ve formě potahovaných tablet přípravku Nimotop S ve čtyřhodinových intervalech po dobu sedmi dní.

Terapeutické použití:

Po ukončení infuzní léčby je doporučováno pokračovat s perorální léčbou podáváním 60 mg 6krát denně ve formě potahovaných tablet přípravku Nimotop S ve čtyřhodinových intervalech po dobu sedmi dní.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nimodipinu u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena.

Pacienti s poruchou funkce jater

Vážně narušené jaterní funkce (zvláště při jaterní cirhóze), mající za následek pokles kapacity prvního průchodu a redukci metabolické clearance, mohou zapříčinit zvýšenou biologickou dostupnost nimodipinu. Terapeutické i nežádoucí účinky, např. pokles krevního tlaku, mohou být u těchto pacientů zesíleny.

V takových případech by měla být dávka snížena nebo, je-li to nezbytné, by mělo být zváženo přerušení léčby.

4.3 Kontraindikace

Nimotop S nesmí být podáván v případě hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Užívání nimodipinu společně s rifampicinem je kontraindikováno, protože by tím účinnost nimodipinu mohla být výrazně snížena (viz bod 4.5).

Současné podávání nimodipinu a antiepileptických léků fenobarbitalem, fenytoinem nebo carbamazepinem je kontraindikováno, protože účinnost nimodipinu tím může být výrazně snížena (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se neprokázalo, že by léčba nimodipinem měla za následek zvýšení intrakraniálního tlaku, doporučuje se pečlivé sledování v případech, kdy je pozorován zvýšený obsah vody v mozkové tkáni (generalizovaný mozkový edém).

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s hypotenzí (systolickým krevním tlakem nižším než 100 mm Hg).

U pacientů s nestabilní anginou pectoris nebo během prvních 4 týdnů po akutním infarktu myokardu musí lékař zvážit potenciální riziko (např. snížení arteriální koronární perfuze a ischemii myokardu) a přínos (např. zlepšení perfuze mozku).

Nimodipin je metabolizován pomocí systému cytochromu P450 3A4. Léčivé přípravky, které jsou známy buď jako inhibitory nebo induktory tohoto enzymového systému, mohou proto pozměnit první průchod nebo clearance nimodipinu (viz bod 4.5 a bod 4.2 část Pacienti s poruchou funkce jater).

Léčivé přípravky, které jsou známými inhibitory cytochromu systému P450 3A4, a proto mohou zapříčinit zvýšení plazmatické koncentrace nimodipinu (viz bod 4.5), jsou např.:

- makrolidová antibiotika (např. erythromycin),
- anti-HIV inhibitory proteáz (např. ritonavir),
- azolová antimykotika (např. ketokonazol),
- antidepresiva nefazodon a fluoxetin,
- kvinupristin/dalfopristin,
- cimetidin,
- valproová kyselina.

Po současném podání s těmito léky má být monitorován krevní tlak a v případě, že to je nezbytné, by mělo být zváženo snížení dávky nimodipinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky ovlivňující nimodipin

Nimodipin je metabolizován pomocí systému cytochromu P450 3A4, který je lokalizován ve střevní sliznici a v játrech. Proto léky, o kterých je známo, že buď inhibují nebo indukují tyto enzymy, mohou pozměnit první průchod nebo clearance nimodipinu (viz bod 4.2 část Pacienti s poruchou funkce jater).

Rozsah a délka interakce mají být zváženy, je-li nimodipin podáván společně s těmito léčivými přípravky:

- Rifampicin

Vzhledem ke zkušenosti s jinými kalciovými antagonisty se dá předpokládat, že rifampicin urychluje metabolismus nimodipinu na základě indukce enzymů. Tím pádem může být účinnost nimodipinu výrazně snížena, je-li podáván společně s rifampicinem. Proto je současné podání nimodipinu a rifampicinu kontraindikováno (viz bod 4.3).

- Antiepileptické léčivé přípravky indukující systém cytochromu P450 3A4 jako jsou fenobarbital, fenytoin nebo karbamazepin

Předchozí dlouhodobé podávání antiepileptických léčivých přípravků obsahujících fenobarbital, fenytoin nebo karbamazepin výrazně redukuje biologickou dostupnost perorálně podávaného nimodipinu. Proto je současné užívání nimodipinu a těchto antiepileptických léčivých přípravků kontraindikováno (viz bod 4.3).

Při současném podání s níže uvedenými inhibitory systému cytochromu P450 3A4 by měl být sledován krevní tlak a je-li to nezbytné, měla by být zvážena i úprava dávky nimodipinu (viz bod 4.2).

- Makrolidová antibiotika (např. erythromycin)

Nebyly provedeny žádné studie interakcí nimodipinu a makrolidových antibiotik.

Určitá makrolidová antibiotika jsou známými inhibitory systému cytochromu P450 3A4 a nelze v současnosti vyloučit lékové interakce. Proto makrolidová antibiotika nemají být užívána současně s Nimotopem S tablety (viz bod 4.4).

Ačkoli je azithromycin svou strukturou velmi podobný skupině makrolidových antibiotik, nezpůsobuje inhibici CYP3A4.

- Inhibitory anti-HIV proteáz (např. ritonavir)

Nebyly formálně provedeny žádné studie na zjištění potenciálních interakcí mezi nimodipinem a inhibitory anti-HIV proteáz. Bylo zjištěno, že léčivé přípravky této skupiny jsou silnými inhibitory systému cytochromu P450 3A4. Proto nelze vyloučit výrazný a klinicky relevantní vzestup plazmatické koncentrace nimodipinu po společném podání s těmito proteázovými inhibitory (viz bod 4.4).

- Azolová antimykotika (např. ketokonazol)

Formální interakční studie na zjištění potenciálních lékových interakcí mezi nimodipinem a ketokonazolem nebyly provedeny. Je známo, že azolová antimykotika inhibují systém cytochromu P450 3A4, a bylo zaznamenáno mnoho interakcí pro jiné dihydropyridinové kalciové antagonisty. Proto, jsou-li podávána současně s perorálně podávaným nimodipinem,

nelze vyloučit značný nárůst systémové biologické dostupnosti nimodipinu díky poklesu first-pass metabolismu (viz bod 4.4).

- **Nefazodon**

Nebyly provedeny žádné formální studie na zjištění interakcí mezi nimodipinem a nefazodonem. Toto antidepresivum je silným inhibitorem cytochromu P450 3A4. Proto nelze vyloučit nárůst plazmatické koncentrace nimodipinu po společném podání s nefazodonem (viz bod 4.4).

- **Fluoxetin**

Podání antidepresiva fluoxetinu současně s nimodipinem (při ustáleném stavu nimodipinu) vedlo k asi o 50 % vyšším koncentracím nimodipinu v plazmě. Plazmatická koncentrace fluoxetinu byla zdatelně snížena, zatímco norfluoxetin, jeho aktivní metabolit, ovlivněn nebyl (viz bod 4.4).

- **Kvinupristin/dalfopristin**

Na základě zkušeností s kalciovým antagonistou nifedipinem je možné soudit, že společné podání kvinupristinu/dalfopristinu může vést k vzestupu plazmatické koncentrace nimodipinu (viz bod 4.4).

- **Cimetidin**

Současné podávání H₂-antagonisty cimetidinu může vést k nárůstu plazmatické koncentrace nimodipinu (viz bod 4.4).

- **Kyselina valproová**

Současné podávání antikonvulziva kyseliny valproové může vést k nárůstu plazmatické hladiny nimodipinu (viz bod 4.4).

Interakce s dalšími léky

- **Nortriptylin**

Současné podání nimodipinu a nortriptylinu (za stejných podmínek) vedlo k lehkému snížení expozice nimodipinem. Plazmatická koncentrace nortriptylinu zůstala nezměněna.

Efekt nimodipinu na ostatní léky

- **Léky snižující krevní tlak**

Nimodipin může zapříčinit zesílení účinku na pokles krevního tlaku při současném užívání s antihypertenzními léky, jako jsou:

- diuretika,
- β blokátory,
- ACE inhibitory,
- A₁- antagonisté,
- další kalcioví antagonisté,
- α -adrenergní blokátory,
- PDE5 inhibitory,
- α -methyldopa,

Pakliže se současnému užívání těchto léků nelze vyhnout, je zapotřebí pacienta obzvláště pečlivě sledovat.

- **Zidovudin**

Ve studiích na opicích současné podávání anti HIV léku zidovudinu i. v. a bolusu nimodipinu i. v. vyústilo v podstatně vyšší AUC u zidovudinu, zatímco distribuční objem a clearance byly znatelně sníženy.

Interakce s jídlem

- **Grapefruitová šťáva**

Grapefruitová šťáva inhibuje systém cytochromu P450 3A4. Současné užití grapefruitové šťávy a dihydropyridinových kalciových antagonistů může způsobit zvýšení koncentrací nimodipinu v plazmě a tím zesílit jeho účinek na základě sníženého metabolismu prvního průchodu nebo snížené clearance. Následkem toho může dojít k zesílení efektu snižování krevního tlaku. Tento efekt se může projevit přinejmenším 4 dny od posledního požití grapefruitové šťávy.

Pacienti se proto mají po dobu užívání nimodipinu vyvarovat konzumace grapefruitů/grapefruitové šťávy (viz bod 4.2).

Interakce, jejichž existence se neprokázala

Současné podání nimodipinu u pacientů, kteří se dlouhodobě léčí haloperidolem, nevykazovalo žádné vzájemné interakce.

Při současném perorálním podávání přípravku Nimotop S s diazepamem, digoxinem, glibeclamidem, indomethacinem, ranitidinem a warfarinem nebyly zaznamenány žádné vzájemné interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní a řádně kontrolované studie u těhotných žen nebyly provedeny. Jestliže má být nimodipin podáván během těhotenství, je třeba pečlivě zvážit závažnost klinického stavu oproti riziku.

Kojení

Ukázalo se, že se nimodipin a jeho metabolity vyskytují v lidském mateřském mléce ve stejných koncentracích, ve kterých se vyskytují v plazmě matky. Kojícím matkám se proto po dobu užívání přípravku Nimotop S doporučuje kojení přerušit.

Fertilita

V jednotlivých případech in-vitro fertilizace byli kalcioví antagonisté spojováni s reverzibilní biochemickou změnou hlavičky spermie, které může vést k narušení funkce spermie. Relevance tohoto faktu pro krátkodobou léčbu není známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k potenciální možnosti výskytu závratě může být schopnost řídit a obsluhovat stroje snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka s výčtem nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky léčivého přípravku (ADRs) získané na základě klinických studií s nimodipinem při indikaci aSAH (aneurysmal subarachnoid hemorrhage) vyhodnocených podle kategorií CIOMS III frekvence (placebem kontrolované studie: nimodipin N=703; placebo N=692; nekontrolovaná studie: nimodipin N=2496; status: 31. srpna 2005) jsou uvedeny níže. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny dle klesající závažnosti.

Četnost výskytu je definována jako:

velmi časté ($\geq 1/10$),
 časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
 méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
 vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
 velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
 není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Tabulka s nežádoucími účinky při indikaci aSAH

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce Vyrážka	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	
Srdeční poruchy	Tachykardie	Bradykardie
Cévní poruchy	Hypotenze Vazodilatace	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Ileus
Poruchy jater a žlučových cest		Přechodný vzestup jaterních enzymů

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky intoxikace

Předpokládá se, že akutní předávkování se projeví poklesem krevního tlaku, tachykardií nebo bradykardií, gastrointestinálními obtížemi a nevolností.

Léčba intoxikace

Při akutním předávkování musí být podávání nimodipinu okamžitě přerušeno.

Terapie má odpovídat symptomům. Pokud byl nimodipin podán perorálně, měl by být zvážen výplach žaludku s přísadou živočišného uhlí jako okamžité léčebné opatření. Při silném poklesu krevního tlaku by měl být podáván intravenózně dopamin nebo noradrenalin. Specifické antidotum není známé, proto se léčba projevů musí řídit zjištěnými příznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárním účinkem, dihydropyridinové deriváty, **ATC kód: C08CA06**

Nimodipin je antagonist vápníkových kanálů ze skupiny 1,4-dihydropyridinu. Nimodipin má cerebrální anti-vasokonstriční a anti-ischemickou aktivitu. Vasokonstrikce, která je in vitro vyvolávána rozmanitými vasoaktivními látkami (např. serotoninem, prostaglandinem a histaminem) nebo krví a produkty krevního rozkladu, může být předcházena nebo eliminována pomocí nimodipinu. Nimodipin má také neurofarmakologické a psychofarmakologické vlastnosti.

Výzkum na pacientech s akutní poruchou krevního průtoku v mozku ukázal, že nimodipin roztahuje cévy v mozku a podporuje průtok krve mozkiem. Nárůst perfuze je větší ve dříve poškozených nebo špatně prokrvených částech mozku než v částech zdravých. Ischemické neurologické poškození a úmrtnost u pacientů se subarachnoidálním krvácením je výrazně redukována pomocí nimodipinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se nimodipin téměř kompletně absorbuje. Nepozměněná aktivní látka a její prvotní „first pass“ metabolity jsou detekovatelné v plazmě za 10-15 minut po spolknutí tablety. Po opakovaném perorálním podání (3x 30 mg/den), maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) dosahovala hodnot 7,3 - 43,2 ng/ml u starších jedinců, tyto hodnoty byly získány po 0,6-1,6 h (T_{max}). Jednotlivá dávka 30 mg a 60 mg u mladých jedinců vedla k průměrným maximálním plazmatickým koncentracím 16 ± 8 ng/ml, respektive 31 ± 12 ng/ml. Maximální plazmatická koncentrace a plocha pod křivkou se zvyšuje úměrně dávce až do nejvyšší dávky podávané v rámci studie (90 mg).

Při kontinuální infuzi 0,03 mg/kg/h, průměrná maximální plazmatická koncentrace dosahovala hodnot 17,6 – 26,6 ng/ml. Po dávce podané jako injekce intravenózního bolusu plazmatická koncentrace nimodipinu poklesla ve dvou fázích s poločasem 5 - 10 minut a přibližně 60 minut. Distribuční objem (V_{ss} , dvouoddílový model) pro intravenózní podání byl spočítán 0,9 - 1,6 l/kg tělesné hmotnosti. Celková (systémová) clearance je 0,6 - 1,9 l/h/kg.

Distribuce

Nimodipin se po intravenózním podání váže cca z 97 - 99 % na bílkoviny plazmy.

Biotransformace a eliminace

Eliminace nimodipinu probíhá cestou systémů cytochromů P450 3A4, především dehydrogenací dihydropyridinového kruhu a oxidačním štěpením esterů. Oxidační štěpení esterů hydroxylace 2- a 6-methylových skupin a glukuronidace probíhající jako konjugační reakce jsou dalšími důležitými metabolickými kroky. Tři primární metabolity, vyskytující se v plazmě nevykazují residuální aktivitu nebo je jejich aktivita terapeuticky nevýznamná.

Indukční a inhibiční efekty na jaterní enzymy nejsou známy. U lidí jsou metabolity vylučovány z 50 % ledvinami a z 30 % s žlučí.

Kinetika eliminace je lineární.

Poločas pro nimodipin je mezi 1,1 a 1,7 hod. Terminální poločas 5 - 10 hod. nemá význam pro stanovení intervalu dávkování.

Biologická dostupnost

Biologická dostupnost je vzhledem k rozsáhlému first-pass metabolismu (okolo 85 - 95 %) 5 - 15 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinická data získaná na základě konvenčních studií toxicity jednotlivé a opakované dávky, genotoxicity, kancerogenity a studií na ovlivnění mužské a ženské fertility neprokázala žádné zvláštní riziko. U březích potkanů dávka 30/mg/kg/den a vyšší inhibovala růst plodu, výsledkem byla snížená hmotnost plodu. Dávka 100 mg/kg/den působila embryoletně. Výskyt teratogenity zaznamenán nebyl. Embryotoxicita ani teratogenita nebyla u králíků pozorována až do dávky 10 mg/kg/den. V rámci jedné peri-postnatální studie na potkanech byla pozorována mortalita a opožděný fyzický vývoj při dávkách 10 mg/kg/den a vyšších. Tyto výsledky nebyly v následujících studiích potvrzeny.

Toxikologické vlastnosti

Akutní toxicita

Druh	Pohlaví	Aplikace	LD50 (mg/kg)	Interval spolehlivosti pro p<0,05	myš	m
myš	m	per os	3562	(2746 - 4417)		
myš	m	i.v.	33	(28 - 38)		
potkan	m	p.o.	6599	(5118 - 10003)		
potkan	m	i.v.	16	(14 - 18)		
králík	ž	p.o.	cca 5000			
králík	ž	i.v.	cca 2,5			
pes	m + ž	p.o.	mezi 1000 a 2000			
pes	m + ž	i.v.	cca 4,5			

m = sameček ž = samička

Studie chronické snášenlivosti

V roční studii na psech byla sledována snášenlivost nimodipinu v dávkách až do 6,25 mg/kg/den. Dávky do 2,5 mg/kg/den nevyvolaly poškození, dávky 6,25 mg/kg způsobily nárůst výskytu elektrokardiografických změn jako následek poruch prokrvení myokardu. Nicméně při této dávce nebyly zjištěny histopatologické změny na srdci.

Nimodipin byl po dobu 2 let podáván s krmením potkanům v denní dávce až 90 mg/kg/den. Dávky až do 15 mg/kg/den byly tolerovány jak samečkami, tak samičkami, bez toho, aniž by způsobovaly zjevné poškození. Nebylo prokázáno, že by nimodipin měl onkogenní efekt. Výše uvedená dávka byla podávána také myšim jako přísada s krmením po 21 měsících. V této studii se rovněž neprokázal vliv na vznik tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: krospovidon, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, povidon 25.

Potahová vrstva: žlutý oxid železitý (E 172), hypromelosa, makrogol 4000, oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr PP//Al, PA/Al/PVC//Al nebo PVC/PVDC//Al, krabička

Velikost balení: 100 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/013/91-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 7. 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 11. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 2. 2020