

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nimotop S 10 mg/50 ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka boca lijeka Nimotop S 10 mg/50 ml otopine za infuziju sadrži 10 mg nimodipina u 50 ml alkoholnog otapala.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 23,7 vol% alkohola i 23 mg natrija u 50 ml (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Bistra otopina za intravensku infuziju, svijetlo žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција neuroloških deficita ishemijske naravi uzrokovanih cerebralnim vazospazmom nakon subarahnoidalnog krvarenja uzrokovanoг puknućem aneurizme.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ako nije drugačije propisano, preporučene su sljedeće doze:

- Intravenska infuzija:

U prva dva sata liječenja primjenjuje se 1 mg/h nimodipina, (=5 ml Nimotop S otopine za infuziju na sat (oko 15 µg/kg tjelesne težine/h).

Ako se dobro podnosi, a posebno ako nema značajnog smanjenja krvnog tlaka, dozu nakon dva sata treba povisiti na 2 mg/h nimodipina (=10 ml Nimotop S otopine za infuziju na sat (oko 30 µg/kg tjelesne težine/h).

U bolesnika čija je tjelesna težina značajno manja od 70 kg, ili im je krvni tlak nestabilan, liječenje treba započeti dozom od 0,5 mg/h nimodipina (=2,5 ml Nimotop S otopine za infuziju na sat).

- Intracisternalna instilacija:

Za vrijeme operacije može se instilirati intracisternalno svježe pripravljena razrijeđena Nimotop S otopina za infuziju (1 ml Nimotop S otopine za infuziju i 19 ml Ringerove otopine) zagrijana na temperaturu krvi.

Nimotop S otopina za infuziju mora se upotrijebiti odmah po pripravljanju.

Pedijatrijska populacija

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

Trajanje liječenja

Intravensko liječenje treba započeti unutar 4 dana od krvarenja, a treba ga nastaviti kroz razdoblje najvećeg rizika od vazospazma, tj. do 10-14 dana nakon krvarenja.

Ako se tijekom profilaktičke primjene lijeka Nimotop S otopina za infuziju, izvor krvarenja podvrgne kirurškom zahvatu, Nimotop S otopinu za infuziju treba nastaviti primjenjivati kroz barem 5 dana nakon operacije.

Nakon završetka liječenja Nimotop S otopinom za infuziju, preporučuje se nastaviti s oralnom primjenom Nimotop S filmom obloženih tableta u dozi od 6x60 mg nimodipina na dan, svaka četiri sata, kroz otprilike narednih 7 dana.

Način primjene

Nimotop otopina za infuziju se primjenjuje kao kontinuirana intravenska infuzija putem centralnog katetera pomoću infuzijske pumpe. Primijeniti je treba putem trokrakog pipca s 5%-tnom otopinom glukoze, 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida, otopinom Ringerova laktata, otopinom Ringerova laktata s magnezijem, otopinom dekstrana 40 ili HAES 6%-tnom hidroksietilnom otopinom -škroba u omjeru 1:4 (nimodipin:koinfuzija). Također su za koinfuziju pogodni manitol, ljudski albumin ili krv.

Trostrukim pipcem moraju se povezati polietilenska cjevčica kojom dolazi Nimotop S otopina za infuziju, dovod ko-infuzije i centralni kateter.

Nimotop S otopinu za infuziju ne smije se dodavati u infuzijsku vrećicu ili bocu, niti miješati s drugim lijekovima.

Primjenu Nimotop S otopine za infuziju treba nastaviti tijekom anestezije, kirurškog zahvata ili angiografije.

4.3. Kontraindikacije

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

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 kod takvih slučajeva ili kada je povećana količina tekućine u tkivu mozga (generalizirani edem mozga).

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

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

Nimotop sadrži etanol

Doza od 10 ml na sat ovog lijeka primijenjenog odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 28 mg/kg/h što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 4 mg/100 ml. Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati nuspojave, osobito u manje djece s malim ili nezrelim metaboličkim kapacitetom.

Učinci alkohola mogu biti smanjeni jer se ovaj lijek obično primjenjuje polako kontinuiranom infuzijom. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Nimotop sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 23 mg natrija po boci od 50 ml, što odgovara 1,15% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Funkcija bubrega može oslabiti ako se istodobno primjenjuju potencijalno nefrotoksični lijekovi (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, furosemid), te također u bolesnika čija je bubrežna funkcija već oštećena. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega u takvim slučajevima, te ako se uoči pogoršanje, treba razmisliti o prekidu liječenja (vidjeti dio 4.5).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na nimodipin

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.

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, ako je ovakva kombinacija neophodna, potrebno je osobito pažljivo nadziranje bolesnika.

Istodobna intravenska primjena beta-blokatora može dovesti do međusobnog potenciranja negativnog inotropnog učinka sve do dekompenziranog zatajenja srca.

Funkcija bubrega može oslabiti ako se istodobno primjenjuju potencijalno nefrotoksični lijekovi (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, furosemid), te također u bolesnika čija je bubrežna funkcija već oštećena. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega u takvim slučajevima, te ako se uoči pogoršanje, treba razmisliti o prekidu liječenja.

Zidovudin

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

Drugi oblici interakcija

S obzirom da Nimotop S otopina za infuziju sadrži 23,7% alkohola, treba uzeti u obzir mogućnost interakcije s lijekovima koji su inkompatibilni s alkoholom (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena cimetidina ili valproične kiseline može povisiti razinu nimodipina u plazmi.

Uzimanje grejpa ili soka od grejpa se stoga mora izbjegavati kad se koristi nimodipin zbog povišenja koncentracije nimodipina u plazmi i produljenog djelovanja nimodipina zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza ili smanjenog klirensa.

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 se 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 vrtoglavice može negativno utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. U bolesnika liječenih Nimotop S otopinom za infuziju ova činjenica neće biti od značaja.

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 (placebom 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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Organski sustav (MedDRA)	Manje često	Rijetko
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
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcije na mjestu injekcije i infuzije (Trombo-)flebitis na mjestu infuzije

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, te (nakon oralne primjene) probavne tegobe i mučnina.

Liječenje predoziranja

Kod akutnog predoziranja liječenje Nimotop S otopinom za infuziju mora se odmah prekinuti. Hitna medicinska pomoć ovisi o simptomima. Ako je Nimotop S primijenjen oralno, 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 istraživanjima 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 subarahnoidalno 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 odjeljka) kod intravenske primjene od 0,9 do 1,6 l/kg tjelesne mase. Ukupni je (sistemski) 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 višim nego u plazmi majke. Koncentracije osnovnog lijeka određene u ljudskom mlijeku bile su jednako visoke kao odgovarajuće koncentracije u plazmi majke.

Nakon oralne i intravenske primjene koncentracija 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 je 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 smrtnost 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

etanol, 96%-tni
makrogol 400
natrijev citrat
limunska kiselina
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

S obzirom da polivinilklorid (PVC) apsorbira djelatnu tvar lijeka Nimotop S otopina za infuziju, može se upotrebljavati isključivo polietilenski infuzijski cijevni sustav (PE).

Djelatna tvar Nimotop S otopine za infuziju je osjetljiva na svjetlost, stoga pri uporabi treba izbjegavati neposrednu sunčevu svjetlost. Ako to nije moguće, infuzijska crpka i cijevni sustav moraju biti zaštićeni od svjetlosti neprozirnim omotom ili treba koristiti štrcaljke i crijevni sustav obojene crno, smeđe, žuto, odnosno crveno. Ipak, nezaštićena Nimotop S otopina pri difuznoj dnevnoj ili umjetnoj svjetlosti može se primjenjivati do deset sati.

6.3. Rok valjanosti

48 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bocu čuvati u vanjskom pakiranju do neposredno prije primjene, radi zaštite od svjetlosti. Kad se boca izvadi iz kutije, mora se zaštititi od neposredne sunčeve svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

50 ml otopine za infuziju u smeđoj staklenoj boci i 1 PE (polietilenska) infuzijska cjevčica

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Lijekovi za parenteralnu primjenu moraju se prije primjene vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Preostala otopina ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

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-331612666

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.10.2001.

Datum posljednje obnove: 28.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.09.2020.