

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nimotop S  
potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:Nimotop S, por.tbl.flm.: Nimodipinum 30 mg v 1 potahované tabletě

Pomocné látky 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 Nimotopem S infuze.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### 4.2.1 Dávkování

Je doporučeno následující dávkování, pokud není předepsáno jinak:

##### Nimotop S tablety

Doporučený postup je nejprve podání Nimotop S infuzního roztoku 5-14 dní a poté užívání 6 krát denně 60 mg nimodipinu (2 potahované tablety).

U pacientů u kterých se projeví nežádoucí účinky, by dávka měla být podle potřeby snížena nebo, je-li třeba, léčba přerušena.

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 přerušování léčby.

Po současném podání s CYP 3A4 inhibitory nebo CYP 3A4 induktory může být nezbytné dávku upravit (viz 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakcí).

##### 4.2.2 Způsob podání

##### Potahované tablety

Doporučuje se podávat tablety nimodipinu po dobu 7 dní po ukončení 5-14 denní terapie infuzemi nimodipinu.

Tablety se polykají nerozkousané a zapíjejí se menším množstvím tekutiny. Je možné je užívat nezávisle na jídle. Časový interval mezi jednotlivými dávkami by neměl být kratší než

4 hodiny. Nesmí být konzumován grapefruitový džus (viz 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

#### **4.2.3 Délka léčby**

Pokud jsou již přítomny ischemické neurologické poruchy vyvolané nedostatečným prokrvením při cévních spazmech vznikajících po proběhlém subarachnoidálním krvácení, musí infuzní léčba začít pokud možno co nejdříve a trvat nejméně 5 dnů, maximálně však 14 dnů.

Potom se doporučuje podávat po dalších 7 dnů nimodipin p.o. v dávce 60 mg 6krát denně v intervalech po 4 hodinách.

Jestliže během léčebného nebo preventivního podávání infuzního roztoku NIMOTOP S dojde k chirurgickému ošetření ohniska krvácení, měla by intravenózní aplikace NIMOTOP S pokračovat nejméně 5 dnů po operaci.

#### **4.3 Kontraindikace**

NIMOTOP S nesmí být podáván pacientům s přecitlivělostí na nimodipin nebo na některou z pomocných látek.

##### Nimotop S tablety

Dlouhodobé podávání antiepileptických léků jako je fenobarbital, fenytoin nebo carbamazepin snižuje výrazně účinnost perorálně podávaného nimodipinu. Proto se tyto léky nesmí podávat současně (viz 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakcí).

Užívání Nimotopu S tablety společně s rifampicinem je kontraindikováno, protože by tím účinnost Nimotopu S mohla být výrazně snížena (viz 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakcí).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### *Nimotop S tablety*

Nimodipin je metabolizován pomocí systému cytochromů P450 a 3A4. Léčivé přípravky, které jsou známé buď jako inhibitory nebo induktory tohoto enzymového systému, mohou proto pozměnit první průchod nebo clearance nimodipinu (viz 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakcí).

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

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

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

##### *Děti a dospívající*

S použitím Nimotopu S u dětí a dospívajících je nedostatečná zkušenost. Léčba tímto přípravkem není v současné době určena pro tuto věkovou skupinu.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### **Léky ovlivňující nimodipin:**

#### ***Nimotop S tablety***

Nimodipin je metabolizován pomocí systému cytochromů P450 3A4, lokalizovaného jak ve střevní sliznici tak v játrech. Proto léky, o kterých je známo že buď inhibují nebo indukují tyto enzymy, mohou změnit první průchod nebo clearance nimodipinu.

Rozsah a délka interakce by měli být zváženy, je-li nimodipin podáván společně s léky, které obsahují tyto látky:

#### ***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 4.3 Kontraindikace).

#### ***Antiepileptické léčivé přípravky indukující systém cytochromů P450 3A4 jako jsou fenobarbital, fenytoin nebo karbamazepin***

Předchozí dlouhodobé podávání antiepileptických léčivých přípravků obsahujících fenobarbital, fenytoin nebo karbamazepin výrazně redukuje biologickou dostupnost orálně podávaného nimodipinu.

Proto je současné užívání nimodipinu a těchto antiepileptických léčivých přípravků kontraindikováno (viz 4.3 Kontraindikace).

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

#### ***Makrolidová antibiotika (např. erythromycin)***

Nebyly prováděny žádné studie interakcí nimodipinu a makrolidových antibiotik. Určitá makrolidová antibiotika jsou známými inhibitory systému cytochromů P450 3A4 a nelze vyloučit lékové interakce. Proto by makrolidová antibiotika neměla být užívána současně s Nimotopem S tablety (viz 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

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

#### ***Inhibitory anti-HIV proteáz (např. ritonavir)***

Nebyly formálně prováděny žádné studie na zjištění potenciálních interakcí mezi nimodipinem a inhibitory anti-HIV proteáz. Bylo zjištěno, že léčivé přípravky této skupiny jsou silnými inhibitory systémů cytochromů P450 3A4.

Proto nelze vyloučit výrazný a klinicky relevantní vzestup plazmatické koncentrace nimodipinu, po společném podání s těmito proteázovými inhibitory (viz. 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

#### ***Azolová antimykotika (např. ketokonazol)***

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

s Nimotopem S tablety, nelze vyloučit značný nárůst systémové biologické dostupnosti nimodipinu, díky poklesu first-pass metabolismu (viz 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

#### *Nefazodon*

Nebyly prováděny žádné formální studie na zjištění interakcí mezi nimodipinem a nefazodonem. Toto antidepresivum je silným inhibítozem cytochromů P450 3A4. Proto nelze vyloučit nárůst plazmatické koncentrace nimodipinu po společném podání s nefazodonem (viz 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

#### *Quinupristin/dalfopristin*

Na základě zkušeností s kalciovým antagonistou nifedipinem je možné soudit, že společné podání quinupristinu/dalfopristinu může vést k vzestupu plazmatické koncentrace nimodipinu (viz 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

#### *Cimetidin*

Současné podávání H<sub>2</sub>-antagonisty cimetidinu může vést k nárůstu plazmatické koncentrace nimodipinu (viz 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

#### *Kyselina valproová*

Současné podávání antikonvulziva kyseliny valproové, může vést k nárůstu plazmatické hladiny nimodipinu (viz 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

#### *Nimotop S tablety*

##### *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 zmatelně snížena, zatímco norfluoxetin, jeho aktivní metabolit ovlivněn nebyl.

##### *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 blokátory kalciových kanálů
- α-adrenergní blokátory
- PDE5 inhibitory
- α methyl dopa

Pakliže se současně užívají těchto léků nelze vyhnout, je zapotřebí pacienta obzvláště pečlivě sledovat.

## **Zidovudin**

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

## **Nimotop S tablety**

### **Interakce s jídlem**

#### **Grapefruitový džus/grapefruit**

Grapefruitový džus inhibuje systém cytochromů P450 3A4. Současné užití grapefruitového džusu 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 grapefruitového džusu.

Pacient by se proto měl po dobu užívání nimodipinu vyvarovat konzumaci grapefruitů/grapefruitového džusu (viz 4.2 dávkování a způsob podání).

### **Interakce jejichž existence se neprokázala:**

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

Při současném orálním podávání Nimotopu s diazepamem, digoxinem, glibeclamidem, indomethacinem, ranitidinem a warfarinem nebyly zaznamenány žádné vzájemné interakce.

## **4.6 Těhotenství a kojení**

### **Těhotenství:**

Vzhledem k tomu, že s použitím nimodipinu během těhotenství a kojení u člověka nejsou dostatečné zkušenosti, mělo by být podávání Nimotopu S pečlivě zváženo na základě závažnosti klinického stavu a zvážení poměru rizika a prospěchu.

### **Kojení:**

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

## ***Nimotop S tablety***

### **In-vitro fertilizace**

V jednotlivých případech in-vitro fertilizace byly kalcioví antagonisté spojovány s reversibilní biochemickou změnou hlavičky spermie, které může vést k narušení funkce spermie.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vzhledem k možnosti vyvolání závratí může nimodipin nepříznivě ovlivnit činnost vyžadující zvýšenou pozornost. Při použití v indikacích pro infuzní roztok však tento účinek nimodipinu nemá praktický význam.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky léčivého přípravku (ADRs) získané na základě klinických studií s nimodipinem při indikaci aSAH 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:

Klinický popis	Časté ≥1% až <10%	Méně časté ≥0.1% až <1%	Vzácné ≥0.01% až <0.1%	Velmi vzácné <0.01%
Poruchy krve a lymfatického systému				
Změna počtu krevních buněk		<b>Trombocytopenie</b>		
Poruchy imunitního systému				
Akutní hypersenzitivní reakce		<b>Alergické reakce Vyrážka</b>		
Poruchy nervového systému				
Nespecifické cerebrovaskulární symptomy		<b>Bolest hlavy</b>		
Srdeční poruchy				
Nespecifické arytmie		<b>Tachykardie</b>	<b>Bradykardie</b>	
Cévní poruchy				
Nespecifické kardiovaskulární symptomy		<b>Hypotenze Vasodilatace</b>		
Gastrointestinální poruchy				
Gastrointestinální symptomy		<b>Nauzea</b>	<b>Ileus</b>	
Poruchy jater a žlučových cest				
Mírná až středně závažná reakce jater			<b>Přechodný vzestup jaterních enzymů</b>	
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání				
Reakce v místě infuze			<b>Reakce v místě infuze a injekce (trombo-) flebitida</b>	

#### 4.9 Předávkování

##### *Příznaky*

Akutní předávkování se projeví poklesem krevního tlaku, tachykardií nebo bradykardií a (po orálním podání) žaludečními i střevními obtížemi a nevolností.

##### *Terapie*

Při akutním předávkování musí být podávání Nimotopu S okamžitě přerušeno.

Terapie by měla 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 známo, proto se léčba projevů musí řídit zjištěnými příznaky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

#### ATC kód: C08CA06

Nimodipin je antagonist vápnicových kanálů ze skupiny 1,4-dihydropyridinu.

Nimodipin má cerebrální anti-vasokonstrikční 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

### Absorbce

Po perorálním podání se aktivní látka nimodipin téměř kompletně absorbuje. Nepozměněná aktivní látka a její prvotní „first pass“ metabolity jsou detegovatelné v plazmě za 10-15 minut po polknutí tablety. Po opakovaném orálním podání (3x30mg/den), maximální plasmatická koncentrace (C<sub>max</sub>) dosahovala hodnot 7,3-43,2 ng/ml u starších jedinců, tyto hodnoty byly získány po 0,6-1,6h (T<sub>max</sub>). Jednotlivá dávka 30 mg a 60 mg u mladých jedinců vedla k průměrným maximálním plasmatickým koncentracím 16±8 ng/ml, respektive 31±12 ng/ml. Maximální plasmatická koncentrace a plocha pod křivkou se zvyšuje úměrně dávce až do nejvyšší dávky podávané v rámci studie (90mg).

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

### Vazba na bílkoviny krevní plasmy a distribuce

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

### Metabolismus, eliminace a exkrece

Eliminace nimodipinu probíhá cestou cytochromu P450 3A4 systému, 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 embryoleálně. 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.

### *Akutní toxicita (LD50)*

Druh Pohlaví Aplikace LD50 (mg/kg) Spolehlivost

pro  $p \leq 0.05$

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

### *Chronická toxicita*

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 potkanům v denní dávce až 90 mg/kg/den. Dávky až do 15 mg/kg/den byly tolerovány jak samečky tak samičkami bez toho, aniž by způsobovaly zjevné poškození. Nebylo prokázáno, že by nimodipin měl onkogenní efekt. Výše uvedená dávka byla podávána také myším jako přísada s jídlem po 21 měsíců. V této studii se také vliv na vznik tumorů neprokázal.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Nimotop S tablety: krospondon, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, Povidon 25, žlutý oxid železitý, hydroxypropylmethylcelulóza, makrogol 4000, oxid titaničitý.

### **6.2 Inkompatibility**

Nimotop S tablety:

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Nimotop S tablety: 5 roků

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

.

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

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Nimotop S tablety: blistr, krabička

velikost balení : 100 potahovaných tablet

### **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

.

Nimotop S tablety: k perorálnímu podání

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG, Berlín, Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Nimotop S tablety : 83/013/91-S/C

**9. DATUM REGISTRACE /DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Nimotop S tablety: 31.7.1991/13.5.1998

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

30.1.2012