

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nimotop[®] S, 30 mg, film tablete

INN: nimodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 30 mg nimodipina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete, smeđežute boje, sa jedne strana je utisnuta oznaka „SK“ a sa druge strane je unakrsno utisnut simbol proizvođača „BAYER“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција ishemijskog neurološkog deficita uzrokovanog cerebralnim vazospazmom nakon subarahnoidalne hemoragije koja nastaje usled rupture aneurizme.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Subarahnoidalna hemoragija nakon rupture aneurizme

Profilaktička primena kod odraslih

Preporučena doza je dve tablete na svaka četiri sata (ukupna dnevna doza 360 mg) koje se uzimaju sa vodom. Profilaktičku upotrebu treba započeti u roku od 4 dana od početka subarahnoidalnog krvarenja. Terapija treba da traje 21 dan.

U slučaju hirurške intervencije, primenu leka Nimotop S film tablete treba nastaviti (uz gore navedeno doziranje) kako bi se obezbedio kontinuirani period od 21 dan terapije nimodipinom.

Kod pacijenata kod kojih se jave neželjene reakcije na lek, treba smanjiti dozu ukoliko je potrebno ili prekinuti terapiju.

Traumatske subarahnoidalne hemoragije

Ne preporučuje se upotreba leka Nimotop S kod ovih stanja, jer nije utvrđen pozitivan odnos koristi i rizika (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, posebno kod ciroze jetre, može doći do povećane bioraspoloživosti nimodipina, usled smanjenog efekta prvog prolaza i smanjenja metaboličkog klirensa. Efekti leka i neželjena dejstva, npr. smanjenje krvnog pritiska, mogu biti izraženiji kod ovih pacijenata.

U takvim slučajevima potrebno je smanjiti dozu (u zavisnosti od vrednosti krvnog pritiska) ili ukoliko je neophodno, treba razmotriti prekid terapije.

Ukoliko se istovremeno primenjuju inhibitori ili induktori enzima CYP 3A4, može biti neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.5).

Stariji pacijenti

Ne postoje posebni zahtevi u vezi sa prilagođavanjem doziranja kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Nimotop S kod pacijenata uzrasta ispod 18 godina nisu utvrđene.

Način upotrebe

Film tablete treba progutati cele sa malo vode, nezavisno od obroka. Interval između uzastopnih doza ne sme biti kraći od 4 sata.

Tokom terapije lekom Nimotop S treba izbegavati konzumiranje soka od grejpfruta (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Nimodipin ne sme biti primenjen u slučaju preosetljivosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Nimodipin ne treba primenjivati tokom ili u periodu od mesec dana nakon infarkta miokarda ili napada nestabilne angine.

Primena nimodipina u kombinaciji sa rifampicinom ili drugim antiepileptičnim lekovima fenobarbitonom, fenitoinom i karbamazepinom je kontraindikovana, iz razloga što ovi lekovi mogu značajno smanjiti efikasnost leka Nimotop S film tablete prilikom istovremene primene (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Nimotop S, ne treba primenjivati kod pacijenata sa traumatskom subarahnoidalnom hemoragijom jer nije utvrđen pozitivan odnos koristi / rizika i ne može se identifikovati specifična grupa pacijenata koja bi imala terapijsku korist pri primeni leka u ovoj indikaciji.

Lek Nimotop S film tablete treba pažljivo primenjivati kada je prisutan cerebralni edem ili jako povećan intrakranijalni pritisak. Iako nije utvrđeno da primena leka Nimotop S ima uticaja na povećanje intrakranijalnog pritiska, preporučuje se strogo praćenje u ovim slučajevima ili kada je povećan sadržaj vode u moždanom tkivu (generalizovani moždani edem).

Neophodan je oprez kod pacijenata sa hipotenzijom (sistolni krvni pritisak manji od 100 mm Hg).

Kod pacijenata sa cirozom, koji uzimaju lek Nimotop S, može doći do smanjenja klirensa leka, zbog čega se preporučuje strogo praćenje krvnog pritiska ovih pacijenata.

Nimodipin se metaboliše preko citohroma P450 3A4. Lekovi za koje je poznato da inhibiraju ili indukuju ovaj enzimski sistem i koji zbog toga mogu izmeniti metabolizam prvog prolaza ili klirens nimodipina (videti odeljke 4.5 i 4.2 – “*Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*”).

Lekovi koji su poznati inhibitori citohroma P450 3A4 i koji zbog toga mogu dovesti do povećanja koncentracija nimodipina u plazmi su:

- makrolidni antibiotici (npr. eritromicin)
- anti virusni HIV lekovi, inhibitori proteaze (npr. ritonavir)
- azolni antimikotici (npr. ketokonazol)
- antidepresivi: nefazodon i fluoksetin
- kvinupristin/dalfopristin
- cimetidin
- valproinska kiselina

Ukoliko se lek Nimotop S film tablete uzima istovremeno sa nekim od navedenih lekova, treba kontrolisati krvni pritisak i ukoliko je neophodno, treba razmotriti smanjenje doze leka Nimotop S.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Nimotop S film tablete ne treba primenjivati istovremeno sa lekom Nimotop S rastvor za infuziju.

Lekovi koji utiču na nimodipin:

Nimodipin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 koji se nalazi i u intestinalnoj mukozii i u jetri. Prema tome, istovremena upotreba lekova koji su induktori ili inhibitori ovog citohroma mogu uticati na efekat prvog prolaza ili na klirens nimodipina (videti odeljak 4.2 – “*Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*”).

Treba uzeti u obzir obim i trajanje interakcije ukoliko se planira primena nimodipina istovremeno sa sledećim lekovima:

Istovremena primena oralno primenjenog nimodipina i rifampicina ili antiepileptika koji indukuju citohrom P450 3A4 kao što su fenobarbiton, fenitoin ili karbamazepin je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Efikasnost leka Nimotop S film tablete može biti smanjena prilikom istovremene primene ovih lekova.

Istovremena primena nimodipina u dozi od 30 mg tri puta dnevno i antidepresiva nortriptilina u dozi od 10 mg tri puta dnevno kod starijih pacijenata je dovela do blagog smanjenja koncentracije nimodipina u plazmi, dok na koncentraciju nortriptilina u plazmi nije imalo efekta. Dnevna doza koja se propisivala kod pacijenata sa subarahnoidalnim krvarenjem je četiri puta veća od dnevne doze koja se propisivala u ovoj studiji, prema tome klinički značaj ove interakcije u lečenju subarahnoidalne hemoragije koja nastaje usled rupture aneurizme (aSAH) je nepouzdan.

Kod istovremene primene sa sledećim inhibitorima citohroma P450 3A4 treba pratiti krvni pritisak kod pacijenta i ukoliko je potrebno, korigovati dozu nimodipina (videti odeljak 4.2):

- makrolidni antibiotici (npr. eritromicin)
- anti HIV lekovi, inhibitori proteaze (npr. ritonavir)
- azolni antimikotici (npr. ketokonazol)
- nefazodon

Iako nisu sprovedene zvanične studije interakcije između nimodipina i prethodno pomenutih lekova, nije moguće isključiti mogućnost da će ovi lekovi stupiti u interakciju i dovesti do povećanja koncentracije nimodipina u plazmi (videti odeljak 4.4).

Azitromicin, koji je po strukturi najsrodniji makrolidnim antibioticima, nije inhibitor CYP3A4.

Istovremena primena nimodipina u dozi od 30 mg dva puta dnevno i antidepresiva fluoksetina u dozi od 20 mg jednom dnevno kod starijih pacijenata dovela je do povećanja koncentracije nimodipina u plazmi od oko 50%, koncentracija fluoksetina u plazmi se izrazito smanjila, dok na koncentraciju njegovog aktivnog metabolita norfluoksetina nije bilo efekta (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena nimodipina sa antikonvulzivom valproinskom kiselinom ili H₂ antagonistom cimetidinom može dovesti do povećanih koncentracija nimodipina u plazmi (videti odeljak 4.4).

Na osnovu iskustava sa kalcijumovim antagonistom nifedipinom, istovremena primena kvinupristina / dalfopristina može dovesti do povećanih koncentracija nimodipina u plazmi (videti odeljak 4.4).

Efekat nimodipina na druge lekove:

U studijama sprovedenim na životinjama pri istovremenoj primeni zidovudina i nimodipina došlo je do povećanja vrednosti AUC-a zidovudina, dok su se volumen distribucije i klirens smanjili. Klinički značaj ove interakcije nije poznat, ali pošto je bezbednosni profil zidovudina dozno zavistan, treba razmotriti mogućnost ove interakcije pre istovremene primene ova dva leka.

Drugi tipovi interakcija

Lekovi za sniženje krvnog pritiska

Nimodipin može potencirati antihipertenzivne efekte istovremeno primenjenih lekova, kao što su:

- diuretici,
- beta blokatori,
- ACE inhibitori,
- A₁ antagonisti,
- drugi antagonisti kalcijuma,
- alfa adrenergički blokatori,
- PDE5 inhibitori,
- alfa – metildopa.

Međutim, ukoliko se kombinacija ovog tipa ne može izbeći, neophodan je strog nadzor lekara.

Ne preporučuje se konzumiranje soka od grejpfruta u kombinaciji sa nimodipinom, jer može dovesti do povećanih koncentracija nimodipina u plazmi usled inhibiranja oksidativnog metabolizma dihidropiridina. Kao posledica toga, može biti pojačan hipotenzivni efekat. Ovaj efekat može trajati najmanje 4 dana nakon poslednjeg unosa soka od grejpfruta.

Interakcije za koje je pokazano da ne postoje

U studiji u kojoj je ispitivan efekat 90 mg nimodipina (u podeljenim dozama) kod starijih pacijenata koji su bili na terapiji haloperidolom, nije bilo dokaza o mogućim interakcijama. Nejasno je da li je ova studija relevantna kod subarahnoidalnog krvarenja, zbog korišćenja većih doza nimodipina.

Istovremena primena nimodipina oralnim putem i diazepama, digoksina, glibenklamida, indometacina, ranitidina i varfarina nije ukazala da postoji mogućnost međusobnih interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje rezultati odgovarajućih, kontrolisanih kliničkih studija sa trudnicama. Studije reproduktivne toksikosti sprovedene na životinjama nakon oralne upotrebe, nisu pokazale teratogeni efekat, iako su studije vršene na životinjama pokazale reproduktivnu toksikost (videti odeljak 5.3). Ukoliko je potrebno primeniti lek Nimotop S tokom trudnoće, odnos koristi za majku i potencijalnog rizika po plod, treba pažljivo proceniti prema težini kliničke slike.

Dojenje

Nimodipin i njegovi metaboliti se pojavljuju u mleku dojilja u koncentracijama koje su srazmerne koncentracijama u plazmi majke. Ženama koje doje se savetuje da ne doje dok uzimaju ovaj lek.

Plodnost

U pojedinačnim slučajevima vantelesne oplodnje, antagonisti kalcijuma su povezani sa reverzibilnim biohemijskim promenama u glavi spermatozoida, što može dovesti do oštećenja funkcije spermatozoida. Ali nije relevantno u kojoj meri je ovo saznanje bitno kod kratkotrajne terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Teorijski, tokom terapije lekom Nimotop S, sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama mogu biti narušene mogućom pojavom vrtoglavice.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva prijavljena u kliničkim ispitivanjima sa upotrebom nimodipina kod indikacije navedene u odeljku 4.1 (placebo kontrolisane studije: nimodipin N= 703; placebo N=692; nekontrolisane studije: nimodipin N=2496; status: 31. avgust 2005.) su navedene u tekstu koji sledi po CIOMS III kategorijama učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su data po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Za procenu neželjenih dejstava korišćeni su sledeći podaci o učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Klasa sistema organa (MedDRA)	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija		
Imunski poremećaji	Alergijske reakcije, Osip		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja		
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Bradikardija	
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija, Vazodilatacija		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Ileus	

Klasa sistema organa (MedDRA)	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost
Hepatobilijarni poremećaji		Prolazno povećanje vrednosti enzima jetre	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Hipoksija

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi intoksikacije

Akutno predoziranje se može ispoljiti kao hipotenzija, tahikardija ili bradikardija i (nakon oralne primene) gastrointestinalne tegobe i mučnina.

Terapija intoksikacije

U slučaju akutnog predoziranja, treba odmah prekinuti sa terapijom lekom Nimotop S. Hitne mere treba sprovesti na osnovu simptoma. Potrebno je razmotriti primenu gastrične lavaže uz dodatak aktivnog uglja kao hitnu terapijsku meru. Ukoliko postoji značajno sniženje krvnog pritiska, može se intravenski primeniti dopamin ili noradrenalin. S obzirom da ne postoji specifični antidot za nimodipin, simptomatsku terapiju za druge neželjene efekte treba sprovesti na osnovu najistaknutijeg simptoma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokatori kalcijumskih kanala sa pretežno vaskularnim delovanjem, derivati dihidropiridina

ATC šifra: C08CA06

Nimodipin je blokator kalcijumovih kanala, dihidropiridinske grupe, sa posebno izraženim cerebrovaskularnim dejstvom. Nimodipin povećava cerebralnu perfuziju, posebno u delovima slabe prokrvljenosti, dilatacijom arterija, efektom koji je proporcijalno izraženiji kod malih u odnosu na velike krvne sudove.

Vazokonstrikcija izazvana *in vitro* različitim vazoaktivnim supstancama (npr. serotonin, prostaglandini i histamin) ili pomoću krvi i degradacionih produkata krvi, može se sprečiti ili smanjiti do 75% nimodipinom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Intravenski primenjen lek Nimotop S, rastvor za infuziju, 100% je raspoloživ tkivima, jer se lek perifernim venskim krvotokom prenosi do pluća i srca, a odatle do svih organa.

Resorpcija

Nakon oralne upotrebe, resorpcija je brza. Maksimalne koncentracije u plazmi se uočavaju 30 do 60 minuta nakon oralne upotrebe. Uprkos velikoj gastrointestinalnoj resorpciji nimodipina, apsolutna bioraspoloživost iznosi 5-15%, što se objašnjava ekstenzivnim metabolizmom prvog prolaza (oko 85-95%).

Distribucija

Volumen distribucije (V_{ss} , dvoprostorni model) pri intravenskoj primeni procenjen je na 0,9-2,3 l/kg telesne mase. Ukupni (sistemijski) klirens je 0,8-1,6 l/h/kg. Step en vezivanja nimodipina za proteine plazme iznosi 97-99%.

Biotransformacija

Citohrom P450 3A4 je glavni sistem preko koga se vrši metabolizam nimodipina. Nimodipin se eliminiše putem metabolita, uglavnom dehidrogenacijom dihidropirinskog prstena i oksidativnom O-demetilacijom. Oksidativno cepanje estra, hidroksilacija metil grupa na položaju 2 i 6 i glukuronidacija kao reakcija konjugacije, druge su važne metaboličke reakcije. Tri primarna metabolita u plazmi nemaju terapijsku aktivnost ili je ona zanemarljiva.

Eliminacija

Efekti na enzime jetre, bilo da se radi o indukciji ili inhibiciji, nepoznati su. Kod ljudi se oko 50% metabolita ekskretuje urinom, a 30% putem žuči.

Linearnost/nelinearnost

Pri oralnoj primeni, maksimalna koncentracija u plazmi i površina ispod krive proporcionalno se povećavaju sa povećanjem doze, do najveće ispitivane doze (90 mg). Kinetika eliminacije je linearna. Poluvreme eliminacije nimodipina je između 1,1 i 1,7 sati. Terminalno poluvreme eliminacije je 5-10 sati i nije relevantno za utvrđivanje preporučenog intervala doziranja leka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Ipak, nekoliko pretkliničkih saznanja može biti relevantno ordinirajućem lekaru. U studiji toksičnosti ponovljenih doza sprovedenoj na psima, doze od 1 i 2,5 mg/kg/dnevno dobro su se podnosile bez neželjenih efekata. Međutim, pri većoj dozi od 6,25 mg/kg/dnevno primećene su značajne promene u zapisu EKG-a, usled poremećaja protoka krvi kroz miokard, ali nisu zapaženi pokazatelji histopatološkog oštećenja srca. U studijama sprovedenim na gravidnim pacovima, doza od 30 mg/kg/dnevno i veće dovele su do inhibicije fetalnog rasta i smanjenja mase fetusa. Pri dozi od 100 mg/kg/dnevno došlo je do embrioletalnog efekta. Nije bilo dokaza o teratogenosti. Kod kunića nepouzdati dokazi (dvoznačni podaci) u pogledu teratogenosti zabeleženi su u jednoj studiji u kojoj su primenjivane doze do 10 mg/kg/dan. U dve naredne studije (u jednoj je primenjivana doza od 30 mg/kg/dnevno), ti nalazi nisu reprodukovani. U jednoj studiji peri-/postnatalne toksičnosti sprovedenoj na pacovima, pri dozama od 10 mg/kg na dan i većim, uočena je pojava mortaliteta i odloženog fizičkog razvoja. Ovi rezultati nisu potvrđeni kasnije sprovedenim studijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna;
skrob, kukuruzni;
povidon;
krospovidon;
magnezijum-stearat;

Film (obloga) tablete:

hipromeloza (15 cP);
makrogol 4000;
titan-dioksid (E 171);
gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze blisteri od PP/Al folije: 5 godina.

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze blisteri od PVC/PVDC/Al folije: 4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je blister od PP/Al folije sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 100 film tableta) i Uputstvo za lek

ili

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/PVDC/Al folije sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 100 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MEDIS PHARMA D.O.O. BEOGRAD, Milutina Milankovića 11b, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 003196180 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 23.03.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.02.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.