

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Нимотоп® С раствор за инфузија 10 mg/ 50 ml

Активна состојка: нимодипин

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Нимотоп С раствор за инфузија:

Едно шишенце раствор за инфузија содржи 10 mg нимодипин во 50 ml вијала со воден алкохолен раствор.

Експципиенси со познато дејство

Етанол и натриум цитрат

Помошните состојки се наведени под точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прозирен, жолтеникав раствор за интравенска употреба

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Нимодипин е индициран за лекување на исхемични невролошки оштетувања, по субарахноидални крварења на аневризма (aСAX).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

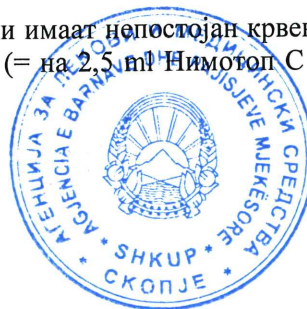
Препорачана доза – Субарахноидално крварење на аневризма

Во првите два часа на лекувањето се дава 1 mg/h нимодипин т.е. на 5 ml Нимотоп С инфузиски раствор/час (околу 15 mcg /kg телесна тежина/час) секој час со централен катетер. Ако добро се поднесува лекот, а особено ако не дојде до поголемо намалување на крвниот притисок, по 2 часа дозата се зголемува на 2 mg/h нимодипин т.е. на 10 ml Нимотоп С инфузиски раствор/час (околу 30 mcg/kg телесна тежина/час).

Кај болни чија телесна маса е значително помала од 70 kg или имаат непостојан крвен притисок, лекувањето треба да започне со доза од 0,5 mg/h нимодипин (= на 2,5 ml Нимотоп С инфузиски раствор/час), или и помалку ако е потребно.

Времетраење на третманот

Субарахноидално крварење на аневризма



Интравенскиот третман треба да започне веднаш после невролошко оштетување предизвикано од артериски спазам после субарахноидално крварење. Ова треба да продолжи најмалку 5 дена до најмногу 14 дена.

Во случај на хируршка интервенција за време на третманот, администрацијата на нимодипин треба да продолжи (во доза како погоре) најмалку 5 дена.

Нимотоп растворот може да се употребува со или без претходен третман со Нимотоп таблети. Во случај на последователна употреба на Нимотоп таблети и раствор, вкупното времетраење на третманот не треба да надминува 21 ден. Нимотоп растворот не треба да се дава подолго од 14 дена. Нимотоп растворот и таблетите не треба да се даваат истовремено.

Трауматско субарахноидално крварење

Не се препорачува бидејќи не е утврден позитивен бенефит во однос на ризик стапката (види дел 4.4)

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Нимотоп кај пациенти под 18 години не е утврдена.

Начин на употреба

Нимотоп С растворот се администрира со континуирана и.в. инфузија преку централен катетер, со употреба на инфузиска пумпа. Инфузионата линија треба да биде поврзана со вентил со три линии. Три-линеарниот вентил треба да се поврзе со полиетиленското цевче од Нимотоп С со ко-инфизиската линија и централниот катетер. (Вентилот треба да дозволи конкомитантен протек на Нимотоп растворот и ко-инфузискиот раствор). Нимотоп растворот треба да се дава со ко-инфузија која тече со стапка 40 ml/час било со раствор на натриум хлорид 0,9%, 5% гликоза, Рингеров раствор, Рингеров раствор со магнезиум, декстран 40, HAES ((poly[O-2-hydroxyethyl]) скроб 6%, хуман албумин 5%, крв или манитол 10% во однос од околу 1:4 (Нимотоп: ко-инфузија), која е поврзана со втората линија од три-линеарниот вентил пред да биде поврзан со централниот катетер.

Нимотоп С растворот не треба да се додава на инфизиската кеса или инфузиското шише и не треба да се меша со другите лекови.

Нимотоп С растворот може да се користи за време на анестезија, ангиографија или хируршки процедури.

4.3 Контраиндикации

Нимотип С не смее да се употребува во случаи на позната хиперсензитивност на активната супстанција нимодипин или било која од помошните состојки наведени во делот 6.1.

Нимотип С не треба да се дава на пациенти за време или еден месец по миокарден инафаркт или епизода на нестабилна ангина.

4.4 Посебни мерки на предпазливост и посебни предупредувања

Нимотип С не треба да се дава кај пациенти со трауматска субарахноидална хеморагија затоа што позитивниот бенефит ризик профил не е утврден и не може да се идентификуваат посебни групи на пациенти кои може да имаат бенефит за оваа индикација.



Нимотоп С треба да се користи внимателно кога е присутен церебрален едем или високо покачен интракранијален притисок. Иако третманот со Нимотоп С не е пропратен со покачен интракранијален притисок, се препорачува внимателно следење на пациентот, во случаите на покачена содржина на течности во мозочното ткиво (генерализиран церебрален едем).

Нимотоп С растворот треба да се користи со внимание кај пациенти со низок крвен притисок (систолен притисок < 100 mmHg).

Намалено очистување од лекот може да настане кај пациенти со цироза кои примаат Нимотоп С и затоа се препорачува поблиско мониторирање на крвниот притисок кај овие пациенти.

Овој лек содржи 1 mmol (23 mg) натриум во 50 ml шише или 5.1 mmol (115 mg) натриум во шише од 250 ml. Ова треба да се има во предвид кај пациенти на соодветна диета со низок внес на натриум/ сол.

Кај пациенти со познато ренално заболување и/или кои добиваат нефротоксични лекови, потребно е внимателно следење на реналната функција за време на третманот со Нимотоп С (види дел 4.5).

Нимодипин се меабатаболизира преку P450 3A4 системот. Лекови кои се познати инхибитори на цитохромот P450 3A4 системот и кои можат да доведат до зголемување на плазма концентрацијата на нимодипин се макролидните антибиотици (пр. еритромицин), анти -ХИВ протеаза инхибитори (пр. ритонавир), азолни антимикотици (пр. кетоконазол), антидепресивите нефазодон и флуоксетин, квинпристин/ далфопристин, циметидин и валпроична киселина (види дел 4.5).

По ко-администрација на овие лекови, крвниот притисок треба да се мониторира и ако е потребно треба да се намали дозата на нимодипин.

Овој лек содржи 23,7 vol % етанол (алкохол)

Овој лек содржи 1 mmol (23 mg) натриум на 50 ml шише, што е еквивалентно на 1,15%, СЗО препорачува максимално дневно внесување 2 g натриум за возрасни.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Нимотоп С таблетите не треба да се земаат истовремено со Нимотоп С инфузија.

Лекови кои влијаат врз нимодипин:

Истовремена два пати дневна употреба на 30 mg нимодипин и дневна доза на 20 mg антидепресив флуоксетин кај постари пациенти може да предизвика 50% зголемување на концентрацијата на нимодипин во плазмата, значителна редукација на нивото на флуоксетин, додека концентрацијата на неговиот активен метаболит норфлуоксетин останува непроменета

Истовремена три пати дневна употреба на 30 mg нимодипин и три пати дневна употреба на 10 mg на антидепресивот нортриптилин кај возрасни пациенти предизвикува мало намалување на концентрацијата на нимодипин во плазмата додека концентрацијата на нортриптилин во плазмата



останува непроменета. Дневната доза кај пациенти со субарахноидална хеморагија е четири пати од дневната доза употребена во клинички студии, затоа клиничката значајност на оваа интеракција во третманот на субарахноидално крварење од аневризма е неизвесно.

Нимодипин се метаболизира преку цитохромот P450 3A4 системот, лоциран како во интестиналната мукоза така и во хепарот. Иако не се направени формални студии на интеракција за да се испита потенцијалната интеракција помеѓу нимодипин и инхибиторите на цитохромот P450 3A4 системот, не може да се исклучи потенцијалната интеракција и зголемувањето на плазма концентрациите на нимодипин (види дел 4.4).

По ко-администрацијата со следниве инхибитори на цитохромот P450 3A4 системот, треба да се следи крвниот притисок и ако е потребно да се адаптира дозата на нимодипин (види дел 4.2).

- макролидни антибиотици (пр. еритромицин),
- анти- ХИВ протеаза инхибитори (пр. ритонавир),
- азолни антимикотици (пр. кетоназол),
- нефазодон

Интеракции на нимодипин врз други лекови:

Лекови кои го намалуваат крвниот притисок

Нимодипин може да го зголеми ефектот на намалување на крвниот притисок на конкомитантни антихипертензивни, како што се:

- диуретици
- β -блокатори
- АЦЕ инхибитори
- A1-рецептор антагонисти
- други калциумови антагонисти
- α -адренергични блокатори
- ПДЕ5 инхибитори
- α -метилдопа

Доколку истовремената употреба со некои од горе-наведените продукти е неизбежна, пациентот мора да биде под многу внимателен надзор.

Истовремена интравенска администрација на бета-блокатори може да доведе взаимно потенцирање на негативното инотропно дејство што може да доведе до декомпензирана срцева слабост.

Бубрежната функција може да се влоши ако потенцијални нефротоксични лекови (пр. аминоклиозиди, цефалоспорини, фуросемид) се даваат истовремено, а исто така и кај пациенти со веќе нарушена бубрежна функција. Бубрежната функција во вакви случаи треба да се следи внимателно и ако се јави влошување треба да се земе во предвид прекинување на третманот (види дел 4.4).

Студиите кај животни покажале дека кога нимодипин и зидовудин се дадени истовремено, AUC за зидовудинот се зголемува, а се намалува волуменот на дистрибуција и стапката на клиренс. Клиничката релевантност на оваа интеракција не е позната, но бидејќи профилот на несакани ефекти на зидовудин е познато дека е дозно зависен, интеракцијата треба да биде земена во предвид кај пациенти кои земаат истовремено нимодипин и зидовудин.

Други форми на интеракција



Бидејќи растворот Нимотоп С содржи 23,7 % vol етанол (алкохол), потребно е пациентите да се следат за можни интеракции со лекови кои не се компатибилни со алкохол (види дел 4.4).

Истовремена администрација со циметидин или натриум валпроат може да доведе до зголемување на плазма концентрацијата на нимодипин.

Не се препорачува употреба на сок од грејпфрут во комбинација со нимодипин зошто може да доведе до зголемување на плазма концентрациите на нимодипин заради инхибирање на оксидативниот метаболизам на дихидропиридините.

Интеракции кои се потврдиле дека не постојат

Студијата која го испитувала ефектот на 90 mg нимодипин (во поделени дози) на постари пациенти кои добиваат халоперидол не покажала доказ за потенцијална интеракција. Не е сигурно дали оваа студија е релевантна за употреба кај субарахноидална хеморагија заради употребените високи дози на нимодипин.

Конкомитантна администрација на орален нимодипин и диазепам, дигоксин, глибенкалмид, индометацин, ранитидин и варфарин не покажале потенцијал за взаемна интеркација.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Не постојат соодветни и контролирани клинички испитувања врз бремени жени. Не се расположиви токсиколошки студии по парентерална администрација. Репродуктивни токсиколошки студии кај животни по орална администрација не покажале тератоген ефект, иако студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Поради тоа Нимотоп С за време на бременост треба да се употребува само кога очекуваната корист е поголема од ризиците кои произлегуваат од сериозноста на клиничката слика.

Доење

Нимодипин и неговите метаболити во слични концентрации се пронајдени во мајчиното млеко како и во мајчината плазма. Се препорачува доењето треба да се прекине, додека трае лекувањето.

Плодност

Во поединечни случаи на *in-vitro* оплодување, калциумовите антагонисти се пропратени со реверзибилни биохемиски промени на главата на сперматозоидот, што може да доведе до нарушување на функцијата на спермата. Не се знае до кој степен ова откритие е значајно при краткорочен третман.

4.7 Ефекти врз способност за возење или ракување со машини

Во принцип, нимидопин може да ја наруши способноста за возење или управување со машини поради можна појава на зашеметеност.

Овој ефект е генерално без значење при употреба на нимодипин растворот за инфузија.

4.8 Несакани дејства

Фреквенцијата на несакани дејства откриени при клинички испитувања со нимодипин за индикацијата аСАХ (плацебо-контролирани испитувања: нимодипин N=703, плацебо N=692; неконтролирани испитувања: нимодипин N=2496; статус: 31.08.2005) се подредени по CIOMS III



категории на фреквенција. Во рамките на секоја група на фреквенција, несаканите дејства се прикажани по редослед на намалување на сериозноста.

Следниве категории се употребени за изразување на фреквенцијата на несакани дејства.

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

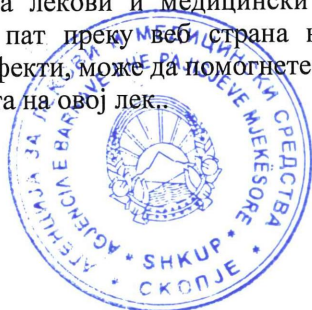
Многу ретки ($\leq 1/10000$)

Непознати (не може да се предвидат од расположливите податоци)

Системска класа на органи (MEDRA)	Невообичаени	Ретки	Непознати
Пореметувања на крвниот и лимфниот систем	Тромбоцитопенија		
Пореметувања на имунолошкиот систем	Алергиски реакции, кожен исип		
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка		
Срцеви пореметувања	Тахикардија	Брадикардија	
Васкуларни пореметувања	Хипотензија, вазодилатација		
Пореметувања на гастроинтестиналниот систем	Мачнина	Илеус	
Пореметувања на хепатобилијарниот систем		Краткотрајно покачени вредности на ензимите на црниот дроб	
Општи пореметувања и состојби на местото на инјектирање		Реакции на местото на инјектирање и инфузија, тромбофлебитис на местото на инфузија	
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања			Хипоксија

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страница на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>. Со пријавување на несаканите ефекти, може да помогнете да се обезбедат повеќе информации за безбедноста на овој лек.



4.9 Предозирање

Симптоми на интоксикација

Симптоми на акутно предозирање се поизразена хипотензија, тахикардија, брадикардија и (после орална администрација) гастроинтестинални тегоби или мачнина.

Терапија при интоксикација

Кај акутно предозирање со Нимотоп С, лекувањето треба веднаш да се прекине. Ургентните мерки се водени од симптоматологијата. Ако супстанцијата била дадена перорално, се препорачува лаважа на желудникот и употреба на активен јаглен како прва помош. При многу намален крвен притисок, интравенски се дава допамин или норадреналин. Бидејќи специфичен антидот не е познат, натамошното лекување е само симптоматско, т.е. зависи од клиничката слика.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: селективен блокатор на калциумовите канали со воглавно васкуларен ефект, дериват на дихидропиридин

АТС код: C08CA06

Нимодипинот е дихидропиридински блокатор на калциумовите канали со особен цереброваскуларен ефект. Нимодипин ја зголемува церебралната перфузија, особено во слабо перфузираните подрачја, со артериска дилатација, ефект кој е пропорционално поголем во помалите отколку во поголемите садови.

Вазоконструкцијата предизвикана *in vitro* со разни вазоактивни супстанции (пр. серотонин, простагландини и хистамин) или крв и крвни деградациони продукти може да се превенира или да се намалат до 75% од нимодипин.

5.2 Фармакокинетски својства

Интравенскиот раствор на Нимотоп С е 100% расположив за ткивата бидејќи периферната венска крв го носи лекот до белите дробови и срцето и од таму до сите органи.

Апсорпција

По перорална употреба, апсорбцијата е брза. Највисоките плазма концентрации се постигнуваат за 30-60 минути по орална администрација. И покрај високата гастроинтестинална апсорпција на нимодипин, апсолутната биорасположивост е 5-15% заради екстензивниот метаболизам на прв премин (околу 85-95%).

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција (V_{ss} 2 компартмент модел) за и.в. администрација е калкулирана да биде 0,9-2,3 l/kg телесна тежина. Вкупниот (системски) клиренс е 0,8-1,6 l/h/kg. Нимодипин е 97-99% врзан за плазма протеините.



Биотрансформација

Цитохромот P450 3A4 системот игра главна улога во метаболната елиминација на нимодипин. Нимодипин се слиминира како метаболит, главно со дехидрогенација на дихидропиридинскиот прстен и оксидативната О-деметилација. Оксидативно делење на естрите, хидроксилација на 2- и 6-метилните групи и гликуронизација, како конјугациска реакција се други важни метаболички чекори. Трите основни метаболити што се појавуваат во плазмата немаат или покажуваат само незабележително терапевтско резидуално дејство.

Елиминација

Ефектите на хепаталните ензими преку индукција или инхибиција се непознати. Кај луѓето метаболитите се екскретираат околу 50% ренално и 30% преку жолчката.

Линераност / не-линеарност

За орална администрација, највисоките плазма концентрации и површината под кривата се зголемуваат пропорционално до дозата од највисоката тестирана доза од 90 мг. Кинетиката на елиминација е линеарна. Полу-животот за нимодипин е помеѓу 1,1-1,7 часа. Терминалниот полу-живот е 5-10 часа и не е релевантен за утврдениот препорачан интервал на дозирање за медицинскиот производ.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Претклиничките податоци од стандардните испитувања на токсичноста по еднократната или повеќекратната доза, репродукциска токсичност, генотоксичност и карциногеничен потенцијал, не укажуваат на некој посебен ризик за луѓето. Сепак, некои претклинички податоци можат да бидат од значајност за лекарите. Во хронични токсични студии со повторени дози кај кучиња, дозите од 1 и 2,5 мг/кг/ден се покажале како толерантни без несакани дејства. Сепак кај повисоките дози од 6,25 мг/кг/ден се забележани значајни промени на ЕКГ заради нарушен крвоток на миокардот, но не постојат индикации за хистопатолошки промени на срцето.

Кај бремени стаорци, дозите од 30 mg/kg/ден или повеќе го инхибирале развојот и предизвикале помала тежина на плодот. Кај дозите од 100 mg/kg/ден плодовите умираше. Тератогени влијанија не биле забележани. Во ембриотоксичните испитувања кај зајаци што добивале дози до 10 mg/kg/ден биле забележани двосмислени докази за тератогеност. Во две последователни студии (една до 30 mg/kg/ден), овие податоци не се повторени. Во една пери/постнаталната студија кај стаорци, дозите од 10 mg/kg/ден и повеќе предизвикале зголемена смртност и задоцнет физички развој. Овие наоди не се потврдени од ниедно друго испитување.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

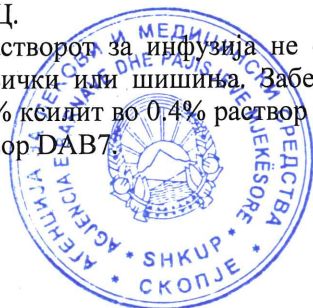
Нимотоп С 0,02% раствор ги содржи следниве ексципиенси

96% етанол, макрогол 400, натриум цитрат, лимонска киселина, вода за инјекции Ph.Eur.

6.2 Инкомпатибилност

Нимотоп С, растворот реагира со поливинил хлорид (ПВЦ) и не треба да се дозволи да дојде во контакт со ПВЦ.

Нимотоп С растворот за инфузија не смее да се меша со други лекови или да се додава во инфузиски кесички или шишиња. Забележана е кристализација со ко-инфузија со Нимотоп С раствор со 2.5% ксилит во 0.4% раствор на натриум хлорид (Summafusin), Aminosteril (Fresenius) и Рингеров раствор DAB7.



6.3 Рок на употреба

	Рок на употреба		Пакување
	A	B	(ml)
Примарно пакување	A	B	
Кафеаво стакло тип II виали за инфузија	4 години	N/A	50

A = неотворено

B = по реконституција или кога е отворен за прв пат, ако е соодветно

6.4 Посебни предупредувања за чување

Нимотоп С растворот е осетлив на светлина и затоа треба да се чува во пакување заштитено од светлина на произведувачот во картонско пакување на температура не повисока од 25 °C.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Картонска кутија со 50 ml стаклено кафеавкасто шишенце (тип на стакло 2) со гумен чеп и метален затворац во боја и полиетиленска инфузиска цевка.

Едно пакување содржи 1 шишенце и 1 полиетиленска цевка.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадни материјали

Единствени пластични материјали соодветни за употреба се полиетилен и полипропилен. Нимотоп С растворот е компатибилен со стаклени шишиња за инфузија и инфузионни пакувања од полиетилен (пр. Polyfusor, Boots)

Ратворот во шприцот мора да биде заштитен од директна сончева светлина за време на администрација, но е соодветен за дифузна дневна светлина и вештачка светлина до 10 часа. Нимотоп С ратворот треба да даде преку стаклен или тврд пластичен шприц (полиетилен или полипропилен) и соодветен сет (Gillette Sabre syringe; BD plastipak syringe; Monoject disposable syringe, Sherwood Medical Ltd; Combidyn tubes, Braun; Nitrocassette giving set, Imed Ltd.). Нимотоп С растворот е инкомпатибилен со инфузионни кеси и било каков сет од ПВЦ ((e.g., Viaflex, Travenol; Steriflex, Boots).

За да се пробие затворениот затворац коректно, се препорачуваат фини тенки игли. Да не се користат големи игли за инфузија, бидејќи може да дојде до здробување и набивање на затворацот и затворацот може да навлезе во вијалата.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје
Антон Попов бр.1, лам.2, мез., лок.4, Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Нимотоп С раствор за инфузија: 15-10200/12



9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

26.02.2013

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

11.2024

