

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program.
Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg nimodipinu

Pomocné látky se známým účinkem:

Každá 50 ml injekční lahvička obsahuje

- 23,7 % V/V ethanolu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K prevenci a léčbě ischemických poruch centrálního nervového systému následkem cerebrálního vazospasmu po subarachnoidálním krvácení aneurysmatického původu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba se zahajuje dvouhodinovou infuzí 1 mg/h nimodipinu (= 5 ml Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml) (cca 15 mg/kg tělesné hmotnosti/h). Pokud je přípravek dobře snášen, zejména nedochází-li k většímu poklesu krevního tlaku, zvýší se dávka po 2. hodině na 2 mg/h nimodipinu (= 10 ml Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml) (cca 30 mg/kg tělesné hmotnosti/h). U pacientů s tělesnou hmotností výrazně nižší než 70 kg nebo kolísavým krevním tlakem má léčba začínat dávkou 0,5 mg/h nimodipinu (= 2,5 ml Nimodipin Carinopharm 10 mg/ 50 ml).

Profylaktická dávka

Intravenózní podávání přípravku má začít nejpozději 4 dny po krvácení a mělo by pokračovat po dobu největšího nebezpečí rozvoje vazospasmu, tedy do 10. - 14 dnů po subarachnoidálním krvácení. Po ukončení infuzní aplikace se doporučuje podávat nimodipin perorálně po čtyřech hodinách v dávce 6 x 60 mg.

Terapeutická dávka

Jestliže se již objevily ischemické neurologické poruchy související s vazospasmem po subarachnoidálním krvácení, má být léčba zahájena co nejdříve a pokračovat minimálně 5 a maximálně 14 dní. Následně se doporučuje po dobu 7 dní perorální podávání nimodipinu v denní dávce 60 mg, a to 6krát denně po 4 hodinách.

Jestliže je během terapeutického nebo profylaktického podávání přípravku Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml chirurgicky ošetřen zdroj krvácení, doporučuje se pokračovat v intravenózní aplikaci Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml nejméně po dobu 5 dnů od operace.

U pacientů s nežádoucími účinky je třeba snížit dávku nebo léčbu přerušit.

U pacientů s těžkými poruchami funkce ledvin nebo jater, zvláště při jaterní cirhóze, mohou být účinky a nežádoucí účinky výraznější, jako například pokles krevního tlaku. V těchto případech má být dávka podle potřeby snížena na základě monitorování krevního tlaku, případně je třeba uvažovat o přerušení léčby.

Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml se podává jako kontinuální intravenózní infuze v bypassu pomocí infuzní pumpy přes centrální katetr. Hadičky jsou propojeny pomocí trojcestného kohoutu. Infuze vhodné k současnému podávání: 5% glukóza, fyziologický roztok, Ringer-laktát, Ringer-laktát s hořčíkem, roztoky Dextran 40, 6% poly(O-2-hydroxy-ethyl)škrob, 5% lidský albumin nebo krev. Jako další infuzní roztok může být také podáván mannitol, a to po dobu až 24 hodin. Poměr mezi přípravkem Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml a dalším infuzním roztokem má být 1 : 4.

U pacientů, u nichž je nežádoucí nebo kontraindikována zvýšená objemová zátěž, lze přípravek podávat centrálně přes katetr bez přidavného infuzního roztoku.

Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml je stabilní, ale je do určité míry citlivý na světlo. Proto je nutné roztok při vyjmutí z lahvičky (např. při přenesení do perfuzorové stříkačky) vhodným způsobem chránit před světlem.

Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml nesmí být směřován s jinými léčivy ani přidáván do infuzních vaků či lahví.

Doporučuje se pokračovat v podávání přípravku Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml i během anestezie, operace a angiografie.

Nejsou k dispozici údaje o použití přípravku u dětí (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ačkoli podávání nimodipinu není spojeno se zvýšením intrakraniálního tlaku, doporučuje se v těchto případech nebo při zvýšeném obsahu vody v mozkové tkáni (generalizovaný mozkový edém) pečlivě monitorování pacienta.

Opatrnosti je třeba u pacientů s nízkým krevním tlakem (systolický tlak pod 100 mmHg).

U pacientů s nestabilní anginou pectoris nebo během prvních čtyř týdnů po akutním infarktu myokardu by lékaři měli zvážit poměr potenciálního rizika (např. snížení průtoku krve koronární tepnou a ischemie myokardu) a přínosu (např. zlepšení mozkové perfuze).

Při současné léčbě potenciálně nefrotoxickými léčivy (např. aminoglykosidy, cefalosporiny, furosemid) a u pacientů s poruchou renální funkce může dojít ke zhoršení funkce ledvin. V těchto případech je nutné pečlivé sledování funkce ledvin. Při zhoršení renální funkce je třeba zvážit přerušení léčby (viz také bod 4.5).

Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml je stabilní, ale je do určité míry citlivý na světlo. Proto je nutné roztok při vyjmutí z lahvičky (např. při přenesení do perfuzorové stříkačky) vhodným způsobem chránit před světlem.

Děti a dospívající

Vzhledem k tomu, že pro použití u dětí a dospívajících nejsou k dispozici dostatečné údaje, není tato věková kategorie dosud indikována pro terapii nimodipinem.

Tento léčivý přípravek obsahuje 23,7 obj.% alkoholu.

Tento léčivý přípravek obsahuje 31 mg sodíku v 50 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1,55 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, která činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčiva ovlivňující nimodipin

Fluoxetin

Současné podávání nimodipinu a antidepresiva fluoxetinu zvýšilo v ustáleném stavu plazmatické koncentrace nimodipinu přibližně o 50 %. Plazmatická hladina fluoxetinu byla výrazně snížena, zatímco hladina jeho aktivního metabolitu norfluoxetinu zůstala nezměněná.

Nortriptylin

Současné podávání nimodipinu a nortriptylinu mírně snížilo v ustáleném stavu expozici nimodipinem, aniž by se změnila plazmatické koncentrace nortriptylinu.

Haloperidol

Při současném podávání nimodipinu a haloperidolu u pacientů s individuální dlouhodobou léčbou haloperidolem nebyly zaznamenány žádné interakce.

Léčivé přípravky, které indukují nebo inhibují systém cytochromu P450 3A4

Nimodipin je metabolizován systémem cytochromu P450 3A4. Současné podávání léčiv, která tento systém indukují nebo inhibují, proto může v zásadě vést k interakcím mezi těmito léčivy a nimodipinem.

Účinky nimodipinu na ostatní léčiva

Antihypertenziva

Nimodipin může zesilovat antihypertenzní účinek současně podávaných antihypertenziv, např.:

- diuretik
- betablokátorů
- ACE inhibitorů
- antagonistů A1 receptorů
- ostatních antagonistů kalciových kanálů
- alfa-adrenergických blokátorů
- inhibitorů PDE5
- α -methyldopa

Pokud je však kombinace s některým z těchto léčiv nevyhnutelná, je nezbytné pacienta obzvláště pečlivě sledovat.

Zidovudin

Ve studiích na opicích vedlo současné intravenózní podání léčiva k léčbě HIV zidovudinu a nimodipinu jako i.v. bolus k významnému zvýšení plazmatických hladin zidovudinu (AUC), zatímco distribuční objem a clearance byly znatelně sníženy.

Betablokátory

Při současném intravenózním podání nimodipinu a betablokátoru existuje možnost výraznějšího snížení krevního tlaku a vzájemného zesílení negativního inotropního účinku, což může vést až k dekompenzovanému srdečnímu selhání.

Potenciálně nefrotoxická léčiva

Při současně léčbě potenciálně nefrotoxickými léky (např. aminoglykosidy, cefalosporiny, furosemid) a u pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít ke zhoršení funkce ledvin. V těchto případech je nutné pečlivě sledování funkce ledvin. Při zhoršení funkce ledvin je třeba zvážit přerušování léčby (viz také bod 4.4).

Léčivé přípravky, které nesmí být podávány s alkoholem

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje 23,7 % obj. alkoholu, je třeba vzít v úvahu možné interakce s léčivy, které nesmí být podávány s alkoholem (viz také bod 4.4).

Interakce s jídlem a pitím

Grapefruitová šťáva

Grapefruitová šťáva inhibuje systém cytochromu P450 3A4. Při současném podávání dihydropyridinových kalciových antagonistů a grapefruitové šťávy dochází v důsledku sníženého efektu prvního průchodu nebo zpomaleného vylučování ke zvýšení plazmatických koncentrací a prodloužení účinku nimodipinu. Tím může být zesílen hypotonický účinek. Tento efekt může přetrvávat minimálně 4 dny po posledním požití grapefruitové šťávy.

Během léčby nimodipinem je proto nutné se vyhnout konzumaci grapefruitové šťávy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje z vhodných a kontrolovaných studií u těhotných žen. Pokud je nutné užívat přípravek Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml během těhotenství, je třeba pečlivě zvážit poměr přínosu a možného rizika podle závažnosti onemocnění.

Kojení

Nimodipin a jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka v koncentracích, které řádově odpovídají koncentraci v plazmě matky. Matky proto nemají po dobu léčby kojit.

Fertilita

Při *in vitro* fertilizaci byly kalcioví antagonisté v jednotlivých případech spojovány s reverzibilními biochemickými změnami hlaviček spermií, což by mohlo vést k omezení funkce spermií. Není známo, jaký význam má toto zjištění při krátkodobé léčbě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek může i při správném užívání ovlivnit reakční schopnosti natolik, že může být narušena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. To platí ve zvýšené míře při současném užití alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost výskytu nežádoucích účinků 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).

Níže uvedené nežádoucí účinky byly hlášeny po podání přípravku Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml.

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté:

- Trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Méně časté:

- Alergické reakce, kožní vyrážka

Poruchy nervového systému

Méně časté:

- Bolest hlavy

Není známo:

- Závratě

Srdeční poruchy

Méně časté:

- Tachykardie
- Bradykardie

Není známo:

- Extrasystoly

Cévní poruchy

Časté:

- Hypotonie

Méně časté:

- Vasodilatace

Není známo:

- Pocit tepla nebo horka, pocení, zrudnutí v obličeji

Gastrointestinální poruchy

Časté:

- Nauzea

Vzácné:

- Ileus (porucha střevní pasáže následkem paralýzy střev)

Není známo:

- Gastrointestinální potíže

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo:

- Zhoršení funkce ledvin spojené se zvýšením sérových hodnot močoviny a/nebo kreatininu

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné:

- Reakce v místě vpichu injekce nebo infuze
- Tromboflebitida v místě infuze (při podání neředěného přípravku Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml do periferních cév!)

Vyšetření

Není známo:

- Vzestup hodnot transamináz, alkalické fosfatázy a gama-glutamyltransferázy (g-GT)

Upozorňujeme, že přípravek obsahuje 23,7 % obj. alkoholu (200 mg alkoholu na 1 ml roztoku přípravku) a 20 % obj. polyethylenglykolu (makrogol) 400.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Příznaky intoxikace

V důsledku akutního předávkování se mohou výrazněji objevit nežádoucí účinky, jako je například zarudnutí obličeje (flush), bolesti hlavy, výraznější snížení krevního tlaku, tachykardie nebo bradykardie. Při perorálním podání lze navíc očekávat zažívací potíže a nevolnost.

Léčba intoxikace

Při akutním předávkování okamžitě přerušte léčbu přípravkem Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml. Při perorálním podání zvažte okamžité provedení výplachu žaludku s přidáním aktivního uhlí. Při silném poklesu krevního tlaku podejte intravenózně dopamin nebo norepinefrin (noradrenalin). Vzhledem k tomu, že není známo specifické antidotum, musí být další léčba nežádoucích účinků zaměřena na hlavní symptomy.

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 kalciového kanálu ze skupiny 1,4-dihydropyridinů. Díky své vysoké lipofilite snadno proniká hematoencefalickou bariérou. V pokusech na zvířatech se nimodipin s vysokou afinitou a selektivitou váže na Ca^{2+} -kanály typu L a blokuje tím transmembránový vstup Ca^{2+} . Předpokládá se, že nimodipin zlepšuje stabilitu a funkčnost u patologických stavů, které jsou doprovázeny zvýšeným vstupem Ca^{2+} -iontů do nervových buněk, například při mozkové ischemii. Při podávání nimodipinu se významně snížilo neurologické poškození následkem ischemie a letalita při subarachnoidálním krvácení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Perorálně podaná léčivá látka nimodipin se téměř zcela absorbuje. Již za 10–15 minut po perorálním podání lze v plazmě detekovat nezměněnou léčivou látku a její časné metabolity z „first-pass“ efektu. Po opakovaném perorálním podávání (3× denně 30 mg) byly naměřeny průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{\max}) 12,3–17,5 ng/ml u mladších osob a 26 ± 10 ng/ml u starších osob, přičemž těchto hodnot bylo dosaženo za 0,6–1,6 hodiny (t_{\max}). Maximální plazmatická koncentrace a plocha pod křivkou (AUC) se zvyšují přímo úměrně dávce až do nejvyšší testované dávky 90 mg.

Při kontinuální infuzi 0,03 mg/kg/h je dosažena střední plazmatická koncentrace v ustáleném stavu 17,6 – 26,6 ng/ml. Po intravenózním podání bolusové dávky klesají plazmatické koncentrace nimodipinu bifázicky s poločasem 5–10 minut a přibližně 60 minut. Distribuční objem (V_{ss} , vypočtený podle dvoukompartmentového modelu) je při intravenózním podání vypočítán na 0,9–1,6 l/kg tělesné hmotnosti. Celková (systémová) clearance činí 0,6–1,9 l/h/kg.

Vazba na bílkoviny a distribuce

Nimodipin se váže na plazmatické bílkoviny z 97–99 %. Přidaný do plné krve se nimodipin distribuuje přibližně stejným dílem mezi erythrocyty a plazmu. V pokusech na zvířatech nimodipin procházel přes placentu. U kojících samic potkanů byl také prokázán přechod do mateřského mléka. Oba procesy jsou pravděpodobné i u lidí, ačkoli zatím nejsou dostupné údaje z příslušných studií.

Po perorálním i intravenózním podání lze nimodipin v mozkomíšním moku detekovat v koncentracích, které činí přibližně 0,5 % naměřených plazmatických koncentrací. To zhruba odpovídá volné koncentraci.

Metabolismus, eliminace a exkrece

Nimodipin je eliminován metabolicky. Především dochází k dehydrogenaci dihydropyridinového kruhu a oxidačnímu štěpení esterů. Oxidační štěpení esterů, hydroxylace 2- a 6-methylové skupiny a konjugační reakce, jako je vazba na kyselinu glukuronovou (glukuronidace) jsou další důležité kroky látkové přeměny. Tři primární metabolity v plazmě nevykazují žádnou nebo pouze terapeuticky nevýznamnou zbytkovou aktivitu.

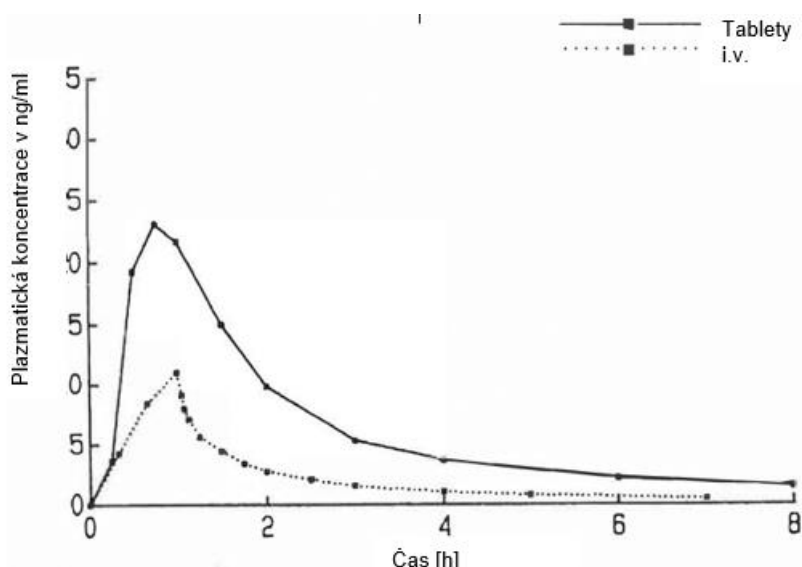
Indukce nebo inhibice jaterních enzymů není známa. Metabolity jsou u lidí vylučovány přibližně z 50 % ledvinami a z 30 % žlučí.

Eliminační kinetika je lineární. Biologický poločas nimodipinu činí 1,1–1,7 hodiny. Terminální poločas 5–10 hodin není pro stanovení dávkovacího intervalu významný.

Biologická dostupnost

Vzhledem k vysoké metabolické aktivitě při prvním průchodu játry („first-pass“ přibližně 85–95 %) činí absolutní biologická dostupnost 5–15 %.

Při současném podávání s antiepileptiky, jako jsou fenobarbital, fenytoin nebo karbamazepin, je biologická dostupnost nimodipinu při perorálním podání výrazně snížena. Toto snížení biologické dostupnosti se vysvětluje schopností antiepileptik indukovat enzymy, což vede k intenzivnějšímu metabolismu prvního průchodu. U dalších dihydropyridinů (nifedipin, nisoldipin) bylo zjištěno, že současné podávání rifampicinu může vést ke snížení plazmatických hladin perorálně podaných dihydropyridinů v důsledku snížené biologické dostupnosti.



Průběh středních plazmatických koncentrací nimodipinu po perorálním podání 30 mg ve formě tablety a po intravenózní infuzi 0,015 mg/kg po dobu jedné hodiny (n=24, starší jedinci).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podle provedených konvenčních studií o farmakologii bezpečnosti léčiva, jeho toxicity při opakovaném podávání, reprodukční toxicity, genotoxicity a karcinogenního potenciálu nevyplývají z preklinických dat žádná zvláštní rizika pro člověka.

Studie embryotoxicity u potkanů a králíků prokázaly inhibici růstu a letalitu embryí při podávání vysokých dávek p.o. Studie zaměřené na peri- a postnatální vývoj přinesly protichůdné výsledky. Fertilita samců i samic potkanů ani jejich potomků nebyla ovlivněna. Nimodipin se akumuluje v mléce kojících potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol (96 %), makrogol 400, trometamol, kyselina maleinová, hydroxid sodný, voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k tomu, že léčivá látka přípravku Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml je absorbována polyvinylchloridem (PVC), smí se používat pouze infuzní pumpy s infuzními hadičkami z polyetylenu (PE).

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičky ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nimodipin Carinopharm 10 mg/50 ml je stabilní, ale je do určité míry citlivý na světlo. Proto je nutné roztok při vyjmutí z lahvičky (např. při jeho přenesení do perfuzorové stříkačky) vhodným způsobem chránit před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok plněný do 50ml injekčních lahviček z jantarového skla (typ II) s brombutylovou zátkou.

Velikosti balení

Balení po 5 injekčních lahvičkách á 50 ml infuzního roztoku

Balení po 10 injekčních lahvičkách á 50 ml infuzního roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CARINOPHARM GmbH
Unter den Tannen 6 31036 Eime
Německo

Telefon: 0180 2 1234-01

Telefax: 0180 2 1234-02

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

60762.00.00

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. března 2006

Datum prodloužení registrace: 6. srpna 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2022

11. OMEZENÍ VÝDEJE

Na lékařský předpis